FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1973

THESE

N° 48

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain AUTRET
Né le 20 novembre 1944 à PARIS
Interne des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'AMANDINE

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE
1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain AUTRET
Né le 20 novembre 1944 à PARIS
Interne des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'AMANDINE

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A Elisabeth et à Fanny

A ma Soeur

A mes Beaux-Parents

A mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0002

A notre Maître,

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux
à la Faculté de Médecine

Il nous a fait l'honneur de présider cette thèse,
Il nous a guidé dans notre formation neurologique.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements
et de notre profond respect.

Au Professeur J.R. BOISSIER

Il nous a accueilli dans son laboratoire et a eu l'amabilité et la patience de diriger la partie pharmacologique de notre travail.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre gratitude.

Au Professeur D. LAPLANE

Nous lui devons notre attrait pour la neurologie. Il nous a inspiré ce travail et nous a constamment guidé dans sa réalisation.

Qu'il trouve ici une expression imparfaite de nos remerciements et de notre respectueux attachement.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur C. NARDI
Monsieur le Professeur P. MILLIEZ
Monsieur le Professeur G. BOUDIN

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Monsieur le Professeur E. FOURNIER
Monsieur le Professeur G. BROUET
Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
Monsieur le Professeur P. PICHOT

A Monsieur le Professeur H. SCHMITT

A Monsieur le Professeur J.C. GAUTIER

A Monsieur le Professeur P. RONDOT

Ce travail a été réalisé, pour sa partie clinique dans le service du Professeur P. CASTAIGNE à la Clinique des Maladies du Système Nerveux et dans le service du Professeur D. LAPLANE

Nous remercions le Professeur P. RONDOT et le Professeur Agrégé C. DEROUESNE pour les observations qu'ils nous ont obligeamment confiées.

Nous remercions les Docteurs DORDAIN et RIBADEAU-DUMAS pour les conseils nombreux qu'ils ont eu l'occasion de nous donner.

Deux observations nous ont été aimablement communiquées par le Professeur F. LHERMITTE, et deux autres ont été réalisées dans le département de réanimation du Professeur Agrégé A. MARGAIRAZ qu'ils trouvent ici nos remerciements.

oOo

La partie Pharmacologique de cette thèse a été effectuée à l'Unité de Recherche de Psycho-Pharmacologie de l'INSERM et au Département de Pharmacologie du CHU Necker-Enfants Malades (Professeur J.R. BOISSIER).

Nous remercions Mademoiselle E. Baum, le Docteur Benoit, et Monsieur P. Etevenon de leurs nombreux avis éclairés, et Madame M.C. Piarroux qui a eu l'amabilité de lire les coupes histologiques des cerveaux de rats lésés après électrocoagulation.

oOo

P L A N

- Chapitre I - Pharmacologie de l'Amandatine 1

- Chapitre II - Action antiparkinsonienne de l'Amantadine 19

- Chapitre III - Action psychostimulante de l'Amantadine 86

- Chapitre IV - Autres effets de l'Amantadine 163

- Chapitre V - Conclusion 183

oOo

Chapitre I

PHARMACOLOGIE DE L'AMANTADINE

Revue de la littérature

PHARMACOLOGIE DE L'AMANTADINE

I - Propriétés physico-chimiques

II - Métabolisme

III - Amantadine et pharmacologie générale

IV - Action périphérique sur le système nerveux autonome

V - Action sur le système nerveux central :

1 - étude comportementale,

2 - étude électroencéphalographique

3 - interaction avec les drogues cholinergiques

4 - interaction avec les drogues catécholaminergiques

5 - étude pharmacologique du mécanisme d'action

6 - étude biochimique

7 - étude histo-chimique

VI - Conclusions.

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (Setter, 1960)

L'amantadine (1-adamantanamine) est un amine primaire d'un composé en C 10 H 15 qui présente une structure en cage, avec une symétrie ternaire, que l'on peut représenter ainsi :

A sec, c'est une substance cristalline.

Elle est stable à la température.

En solution, elle est sous forme de sel : le chlorhydrate d'amantadine est le plus fréquemment rencontré.

Le pKa de l'amantadine est de 9,0

Le chlorhydrate d'amantadine est parfaitement soluble dans l'eau (40 % poids/volume). Le pH de la solution molaire est entre 3 et 4 (Vernier, 1969).

II - METABOLISME

a) - Résorption intestinale :

La résorption intestinale est excellente. Chez la souris, lors de l'administration de 495 mg/kg per os, on ne retrouve que 2 % d'amantadine dans les fécès.

Chez le singe comme chez l'homme la quantité récupérée dans les urines est la même après administration orale ou interveineuse de la même dose d amantadine. La résorption intestinale semble quasi complète (Bleidner, 1965).

b) - Demi-vie :

Chez l'homme après ingestion per os, le taux sanguin maximum est atteint en 1 à 4 heures. La demi-vie, calculée chez 3 adultes sains, a été de 9, 13 et 15 heures. Deux heures après une ingestion orale de 5 mg/kg la concentration sanguine a été mesurée chez l'homme à 0,5 µg.ml (Bleidner 1965).

A la suite d'une absorption per os chez l'homme de 2,8 grammes, le taux sanguin a été calculé à 2,3 µg/ml (Fahn S, 1971).

c) - Répartition :

Chez l'homme, dans le cas précédemment cité, la concentration d'amantadine dans le LCR a été de 1,24 µg/ml, soit 52 % de la concentration plasmatique.

La concentration salivaire de l'homme a été notée identique à celle du sang.

Chez la souris, la concentration pulmonaire de la drogue est toujours supérieure à la concentration myocardique, les deux étant supérieurs à la concentration sanguine (Bleidner, 1965).

d) - Elimination urinaire :

Chez l'homme l'élimination est essentiellement urinaire : 56 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines des 24 premières heures (21 déterminations) et 86 % dans les 4 premiers jours (9 déterminations). 93 % de la dose absorbée est retrouvée sous forme d'amantadine dans les urines.

Au cours d'une intoxication, les chiffres suivants ont été relevés (Fahn, 1971).

Période du recueil urinaire	Volume urinaire CC	Concentration d'amantadine ug/ml	Taux d'excrétion mg/h
0 - 16 h	414	2,15	55,7
41 h - 65 h	1403	0,47	24,4
137 h - 161 h	970	0,045	1,8

e) - Amantadine et métabolisme hépatique :

Le foie ne semble pas jouer un rôle important dans le métabolisme de l'amantadine chez l'homme. Il n'y a pas de méthylation ni d'acétylation comme chez le chien (Bleidner, 1965).

L'amantadine 200 mg/kg pendant 7 à 13 jours chez 6 patients de 24 à 29 ans n'a entraîné aucune variation significative de la demi-vie de l'antipyrine; cette variation a fluctué entre + 17 % et - 27 % ; cependant, 4 résultats sur les 6 ont montré une variation de - 21 à - 27 % (O'Malley, 1972).

III - AMANTADINE et PHARMACOLOGIE GENERALE (Vernier 1969)

Peu d'actions ont été retrouvées qui ne se fassent pas par l'intermédiaire du système nerveux.

1 - Test anti-inflammatoire :

Jusqu'à une dose de 150 mg/kg per os par jour, la formation du granulome expérimental n'est pas inhibée.

Une action est observée à partir d'une dose de 50 mg/kg par voie I.M. par jour, mais elle n'est pas tenue pour spécifique par les auteurs.

2 - Il n'y a pas d'action hypothermisante quelles que soient les doses.

3 - Effet cardio-vasculaire :

a) - Chez le chien non prétraité :

- l'amantadine injectée toutes les 25 minutes à doses croissantes (0,016, 0,08, 0,4, 2 mg/kg/IV) n'entraîne qu'une élévation tensionnelle très discrète (Grelak, 70), alors que Vernier 1969 n'en trouve aucune jusqu'à 40 mg/kg/IV.

- l'amantadine de 1 à 3 mg/kg par voie IV entraîne une augmentation de la force contractile du myocarde jugée à la jaude de contrainte.

b) - En fait ces actions se font par l'intermédiaire du système sympathique. La réserpinisation préalable supprime l'augmentation de la force contractile, et la perfusion de noradrénaline la restaure.

Chez le chien réserpiné et spinalisé, aucune action sur la tension artérielle n'est observée jusqu'à 4,5 mg/kg par voie IV.

A 13,5 mg/kg par voie IV la tension artérielle moyenne s'abaisse transitoirement de 59 mm Hg avec un retour à la normale en 5 à 10 minutes.

A 40,5 mg/kg par voie IV la chute tensionnelle a été de 88 mm Hg suivie d'un collapsus irréversible chez 2 des 4 chiens expérimentés.

c) - L'électrocardiogramme a été étudié chez l'animal entier :

- en IV chez le chien, Beagle : des extra systoles ventriculaires, monomorphes bigéminées, apparaissent à partir de 12 mg/kg par voie IV et sont régressives en une minute au maximum. A 19 mg/kg par voie IV, elles persistent 2 à 9 minutes.

- per os, chez le chien, à 37 et 62 mg/kg par os, aucune arythmie n'est notée alors que ces doses ont été convulsivantes. Chez le singe africain Green, l'ED50 des extrasystoles ventriculaires a été évaluée à 46 mg/kg per os dose proche des doses convulsivantes.

4 - Amantadine et récepteur sérotoninergique (Weseman 1966, 1967)

L'amantadine, à des concentrations supérieures à 10^{-5}, sensibilise la contraction de l'estomac du rat à la 5 HT. Cet effet est multiplié par 10 à 10^{-4} M et maximum à 10^{-3}M

A une plus haute concentration, la contraction en présence de 5 HT est abolie. Les courbes obtenues évoquent un synergisme compétitif.

L'antagonisme par des doses croissantes de dibénamide (qui agirait comme bloqueur des récepteurs 5 HT pour l'auteur) implique une action directe de l'amantadine sur les récepteurs sérotoninergiques.

Des constatations de ce type sont faites sur l'activité de fasciola hepatica.

IV - ACTION PERIPHERIQUE DE L'AMANTADINE SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

1 - Interaction avec le système parasympathique (Vernier, 1969)

L'amantadine a une action 200 000 fois plus faible que l'atropine dans la prévention des contractions de l'iléon de cobaye induites par l'acétyl choline.

Chez le chien réserpiné, l'amantadine uniquement à des doses subléthales (40 mg/kg par voie IV) entraîne une réduction significative de l'action vasomotrice de l'acétyl choline.

Ces deux constatations amènent à penser qu'une action anticholinergique de l'amantadine est peu vraisemblable.

2 - Interaction avec le système sympathique :

a) -Etude pharmacologique :

- Interaction avec les catécholamines (Vernier, 1969)

Chez le chien Baland, anesthésie dont les ganglions végétatifs sont bloqués par mécamylamine, l'amantadine, jusqu'à 4,5 mg/kg par voie IV

ne modifie pas la réponse cardio-vasculaire du chien à la noradrénaline et à la phényléthylamine, à l'occlusion carotidienne et la nicotine pratiqués dans cet ordre à un intervalle de 10 minutes.

A partir de 13,5 mg/kg, l'amantadine potentialisé l'hypertension de la noradrénaline, antagonise l'action de la phényl éthylamine et celle de l'occlusion carotidienne et de la nicotine. On a défini des ED 50 : celle de la potentialisation de l'effet de la noradrénaline est de 10 mg/kg par voie IV celle de l'antagonisme de la phényl éthylamine est de 12 mg/kg par voie IV.

On peut ainsi penser que ces actions sont en rapport avec un blocage de recaptage dont l'ED 50 serait de l'ordre de 10 mg/kg par voie IV.

On n'explique cependant pas ainsi l'inhibition de l'action de la nicotine et de l'occlusion carotidienne. Si elles procèdent d'un mécanisme commun, il faut imaginer un trouble de la transmission pouvant toucher le deuxième neurone sympathique.

- Effet d'un prétraitement par la Dopamine IV (Grelak, 1970) :

Des injections successives d'amantadine IV à des doses de 0,016 0,08, 0,4, 2 mg/kg par voie IV 6 à 8 minutes après une dose identique de Dopamine 0,1 mg/kg par voie IV entraînent une hypertension spécifique, croissante avec la dose. De plus les injections répétées de Dopamine, en présence de concentration croissante d'amantadine, ont entraîné une hypertension identique à celle des témoins.

L'auteur propose les conclusions suivantes :

- l'amantadine libère les catécholamines stockées dans le système nerveux périphérique,

- aux doses utilisées, elle ne bloque pas l'uptake de la Dopamine.

Il faut noter dans ce protocole les faibles doses d'amantadine utilisées, qui sont égales ou inférieures à celle qui sont utilisées en clinique.

- De cette étude pharmacologique, il semble ressortir que :

. aux doses faibles 2 mg/kg par voie IV, on observe un effet libérateur de la Dopamine, sans blocage de son uptake.

. aux doses plus fortes de l'ordre de 10 mg/kg par voie IV un effet bloquant le recaptage se démasque.

. une inconnue persiste quant à l'inhibition des réflexes de l'occlusion carotidienne et l'hypertension à la nicotine.

b) -Etude biochimique :

- En l'absence de prétraitement sensibilisant, l'action de l'amantadine est difficile à percevoir.

In vivo ce n'est qu'à une dose de 124 mg/kg par voie IV que l'amantadine entraîne une diminution temporaire (20 minutes à 2 heures après l'injection) des catécholamines myocardiques de la souris. Elle diminue l'incorporation de noradrénaline tritiée par le myocarde de la souris; cette action a une ED50 de 43 mg.kg par voie IP (Vernier, 1969).

In vitro, jusqu'à 1,6 10^{-6} Mole, l'amantadine n'inhibe pas la captation de noradrénaline tritiée par l'iris isolé (Farnebo, 1971).

- Etude sur les tests sensibilisés :

a) - In vivo :

Un premier essai a utilisé la souris prétraitée par la réserpine, le nialamide et chargée de Dopa. Ainsi les auteurs pensent créer une forte concentration de catécholamines extra-granulaires et intra-neuronales.

Il est ainsi observé dans le myocarde, que l'amantadine, 50 mg/kg par voie IP, comme l'amphétamine à la dose de 2,5 ou 1,5 mg/kg, entraîne de façon significative une diminution de l'accumulation de noradrénaline.

De plus, sur la même préparation, l'amantadine libère la noradrénaline tritiée injectée par voie IV 15 minutes auparavant à la dose de 0,5 mg.kg avec une intensité qui croît avec la dose de 2,5 à 25 mg/kg par voie IV. Cet effet est déjà connu pour l'amphétamine (Stromberg U. 1970).

b) - Des études identiques ont été faites in vitro :

L'amantadine (10^{-5}M) entraîne une augmentation importante de la libération de catécholamines tritiées à partir d'iris prétraités par réserpine et nialamide et incubés en présence de noradrénaline tritiée. L'effet est plus marqué si l'on stimule électriquement l'iris. (Farnebo, 1971).

Ces résultats vont dans le même sens que le précédent. Sur cette préparation réserpinée et sous nialamide, on peut mettre en évidence une libération accrue de catécholamines en présence d'amantadine.

c) - Conclusion :

Ainsi, les actions de l'amantadine sont minimes sur les récepteurs périphériques.

Sur un organisme non prémédiqué on observe de façon inconstante une petite poussée tensionnelle après des doses de l'ordre du mg/kg par voie IV, un effet inotrope positif sur le myocarde, aux mêmes doses, des extrasystoles ventriculaires à 10 mg./kg par voie IV ou 46 mg/kg per os. Ces actions se font par l'intermédiaire des terminaisons adrénergiques du système sympathique.

Par des artifices pharmacologiques, on a essayé de préciser son mode d'action. Un blocage du récaptage serait vraisemblable à partir de 10 mg/kg par voie IV ainsi qu'une libération de la dopamine, à des doses plus faibles (inférieures à 2 mg/kg par voie IV).

Enfin, in vitro une action stimulante de récepteur qui serait sérotoninergique a été démontrée à des concentrations de 10^{-5} à 10^{-3}M.

V - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1 - Etude comportementale :

a) - Action sur l'activité spontanée :

La plupart des auteurs s'accordent pour noter une augmentation de l'activité spontanée.

Chez la souris cette action est trouvée à des doses allant de 4 à 64 mg/kg par voie IP (Simon, 1970).

Les ED 50 d'une telle activation sont pour l'amantadine de 300 mg/kg per os alors que pour l'amphétamine elles sont de 2,1 mg/kg per os (Vernier, 1969).

Chez la souris l'amantadine à la dose de 30, 60 et 100 mg/kg par voie IP fait apparaître cette action dès la 2e heure et jusqu'à la 48e heure (Liew Min Chu, 1971).

Cependant d'autres auteurs n'ont pas remarqué d'action jusqu'à une dose de 100 mg/kg par voie IP (Swenson, 1970).

b) - Des convulsions peuvent apparaître pour une dose approximative de 75 mg/kg per os chez le singe. Chez le chien à la dose de 37 et 62 mg/kg per os, les convulsions apparaissent une heure après l'injection et ont disparu deux heures et demie après celle-ci (Vernier, 1969).

2 - Action de l'amantadine sur l'EEG du rat :

L'amantadine, à la dose de 100 mg.kg par voie IP et de 50 mg/kg par voie IV entraîne une accélération du tracé avec une augmentation des activités rapides et de faible amplitude avec une diminution des ondes lentes, pour une durée de plus d'une heure et demie avec des latences différentes (25 mn, IP; 5 mn, IV).

Sur 5 des 12 rats, l'amantadine (100 mg./kg par voie IV) entraîne une réduction du seuil d'éveil de la substance réticulée. Elle entraîne un allongement du rythme rebond observé dans l'hippocampe à la suite de la stimulation de la réticulée (Mortillaro, 1971).

3 - Etude faite après prétraitement par des drogues intéressant essentiellement les systèmes cholinergiques.

Aucun antagonisme du tremblement induit par l'oxotrémorine n'a été trouvé chez la souris à des doses de 1 à 64 mg/kg par voie IP (Simon, 1970) et aux doses de 10, 30 et 100 mg/kg par voie IP chez des souris prétraitées par 0,05 mg/kg par voie IP d'oxotrémorine (Liew-Min-Chu, 1971).

Cependant un antagonisme de la catatonie dû à la bulbocaphine, le paroxon, la pilocarpine et la nicotine a été noté (Zelter, 1970). Il semble que cet effet ne soit pas spécifique d'une action atropinique centrale puisque dans la même publication l'action antagoniste de l'amantadine vis-à-vis de nombreuses hypertonies d'origine médicamenteuse.

L'atropine à la dose de 10 mg/kg ralentit l'EEG du rat accéléré par une injection préalable (55 minutes) d'amantadine à la dose de 50 mg/kg par voie IV. Une nouvelle injection d'amantadine, 5 minutes après l'administration d'atropine, ne s'oppose pas au ralentissement du tracé. Dans d'autres expériences l'amantadine n'antagonise pas les modifications induites au préalable par l'atropine. (Mortillaro - 71).

4 - Etude faite sur l'animal entier après prétraitement par des drogues interférant avec les systèmes catécholaminergiques.

1) - Un antagonisme du ptosis et de la diminution de l'activité exploratoire induit par la tétrabenazine est retrouvé : l'ED 50 pour l'amantadine est de 14,8 mg/kg per os alors que pour l'imipramine il est de 2,5 et pour l'amphétamine de 0,7 (Vernier, 1969). Cependant ces résultats ne furent pas rencontrés par tous (Simon, 1970).

2 - Cette augmentation de l'activité motrice chez la souris réserpinée est bloquée par l'alphaméthyl tyrosine 200 mg/kg (Strombert, 1970), de même que l'augmentation de force au reflexe de flexion de la patte postérieure du rat spinalisé induite par l'amantadine à 50 - 100 mg/kg/IP (Farnebo 71).

3 - Un antagonisme de la catalepsie induite par la chlorpromazine a été démontré clairement (Simon, 1970) de même celle induite par la trifluopérazine et l'halopéridol (Zeiter, 1970).

4 - De plus l'amantadine potentialise les stéréotypies induites par l'amphétamine chez le rat (Simon, 1970).

5 - Une potentialisation des effets de la Dopa par l'amantadine est certaine. Chez la souris l'activité motrice sous Dopa à la dose de 75 mg/kg par voie IP est considérablement accrue par le prétraitement par l'amantadine à la dose de 100 mg/kg. Cependant cette synergie est étrange car si la courbe dose-action est déplacée vers la gauche, son maximum est diminué (Swensson, 1970). Cette potentialisation a été retrouvée pour l'amantadine comme pour de nombreuses autres drogues antiparkinsonniennes par Floriot 1971;

6 - De minimes doses de Dopa restaurent l'augmentation de l'activité motrice due à l'amantadine chez l'animal réserpiné traité secondairement par l'alpha-méthyl-tyrosine (Stromberg, 1970).

L'analyse de ces premières actions de l'amantadine permet d'envisager un effet global allant dans le sens d'une potentialisation des effets catécholaminergiques centraux.

De plus les expériences 3,5,6 enfants à montrer une potentialisation d'effets connus pour être plus spécifiquement dopaminergiques.

L'expérience 2 tendrait à faire penser que l'amantadine nécessite pour agir chez l'animal réserpiné l'intégrité de la tyrosine hydroxylase, la formation sous méthyl tyrosine d'un faux neuro-transmetteur étant négligeable.

5 - Etude pharmacologique du mécanisme d'action de l'amantadine (Farnebo, 1971)

1) - Chez le rat dont les terminaisons dopaminergiques du striatum ont été détruites par l'application locale de 60 H dopamine, l'amantadine entraîne une rotation vers le côté lésé. De plus l'amantadine potentialise nettement la dopa qui entraîne une rotation vers le côté sain chez un rat dont le striatum a été lésé par électrocoagulation. Ceci, est jusqu'à preuve du contraire, considéré comme une action dopaminergique indirecte, se faisant par l'intermédiaire d'une libération de dopamine par la région présynaptique, et non par une activation directe du récepteur (Ungested - 1971).

2) - Les synapses noradrénergiques sont aussi intéressées :

L'augmentation de la force du réflexe fléchisseur des pattes postérieures du rat spinalisé aigu par l'amantadine à la dose de 50 à 100 mg/kg par voie IP est considérée comme une potentialisation d'un effet noradrénergique (Anden, 1966).

Le prétraitement par nialamide-réserpine rend cette potentialisation sensible à partir d'une dose de 10 mg/kg par voie IP d'amantadine.

Cet effet est bloqué par l'alpha-méthyl-tyrosine.

La première expérience permet de penser que l'amantadine, à de très fortes doses, n'agit pas directement sur un récepteur dopaminergique, mais par l'intermédiaire de la terminaison pré-synaptique.

La seconde démontre que l'amantadine, à de très fortes doses, potentialise un réflexe noradrénergique et que cette potentialisation est bloquée par l'alpha-méthyl-tyrosine.

Deplus sur un modèle sensibilisé l'amantadine possède cette potentialisation à des doses cliniques.

6 - Etudes biochimiques :

A - Etude sur l'animal entier :

a) - en l'absence de prétraitement aucune variation des catécholamines n'a pu être mise en évidence :

- sur 4 rats traités par 100 mg/kg d'amantadine aucune modification significative du taux de Noradrénaline et de Dopamine cérébrale une heure après l'injection (Abuzzahab F.S., 1971).

- chez la souris, 100 mg./kg d'amantadine ne modifient pas le taux de Noradrénaline et de Dopamine cérébrale 2 heures et 24 heures après l'injection (Liew Min Chu, 1971).

- chez 4 patients parkinsonniens, à l'inverse du traitement par la Dopa, l'amantadine 200 mg/24 h pendant 48 heures n'entraîne aucune modification significative des acides urinaires (métabolites des catécholamines) isolés par chromatographie gazeuse par rapport au placébo donné en double aveugle (Mann D.C., 1971).

b) - Certains prétraitements mettent en évidence une libération des catécholamines dans les espaces extra-neuronaux.

Chez la souris prétraitée par réserpine et nialamide, chargée en Dopa à la dose de 25 mg/kg/SC, 30 minutes avant la mort, l'administration d'amantadine à la dose de 50 à 100 mg/kg par voie IP ou d'amphétamine à la dose de 2,5 à 1,5 mg/kg par voie IP entraînent une diminution significative de Noradrénaline cérébrale. De plus, à la dose de 25 mg/kg par voie IP l'amantadine a augmenté la Domapine cérébrale de façon significative.

Chez la souris prétraitée par la nialamide, l'amantadine, à la dose de 100 mg/kg par voie IP, entraîne une augmentation des dérivés méthoxylés sans modification du taux des catécholamines (Stromberg, 1970).

Ces faits sont interprétés par l'auteur comme une libération de .opamine dans les espaces périneuraux sous l'influence de l'amantadine et de l'amphétamine.

c) - Le prétraitement par l'alpha-méthyl tyrosine permet d'évoquer une action stimulante sur la synthèse.

L'amantadine entraîne, à la dose de 100 mg/kg par voie IP chez la souris prétraitée par alpha-méthyl-tyrosine, une chute de Noradrénaline corticale sans modifier, de façon significative, la dopamine striée et la noradrénaline mésencéphalique, par rapport aux témoins traités par l'AMT seule. Par ailleurs l'amantadine administrée seule n'a que peu d'effet sur les catécholamines cérébrales (Liew-Min-Chu, 1971).

Puisque l'amantadine seule ne diminue pas le taux de catécholamines cérébral et que lorsque la synthèse de catécholamines est bloquée le taux de noradrénaline corticale est diminué, il est fortement suggéré que l'amantadine stimule à la fois la libération et la synthèse de noradrénaline corticale.

Après prétraitement par la dopamine tritiée, l'amantadine entraîne un afflux croissant, dose-dépendant de dopamine tritiée recueillie dans le LCR du chat. A des doses infraliminaires, l'amantadine augmente l'efflux de dopamine tritiée obtenue à partir de la stimulation électrique du noyau caude (Voigtlander, 1971).

B - Etude in vitro :

1 - L'action sur l'uptake

L'amantadine à des concentrations de 10^{-6} et 10^{-5} M et encore plus à la concentration de 10^{-4} M réduit l'uptake de la noradrénaline et de la dopamine par des extraits de cerveau du rat (Fletcher, 1970). Les auteurs pensent que l'importance des doses employées rend improbable un tel mécanisme lors de l'utilisation aux doses thérapeutiques.

Par une autre technique (Farnébo, 1971) il est montré que jusqu'à des doses de $1,6 \times 10^{-5}$ M il n'y a pas de réduction significative de l'uptake de dopamine tritiée par des tranches de néostriatum et de noradrénaline

tritiée par des tranches de cortex. Ainsi donc in vitro cette inhibition de l'uptake semble se manifester pour des concentrations très élevées de l'ordre de 10^{-4}M.

2 - Action sur la synthèse :

- une action stimulant la synthèse de dopamine par l'injection d'amantadine, deux heures avant le sacrifice de l'animal, à la dose de 40mg par kg, a été démontrée au niveau du striatum du rat (Scatton B. 1970).

Des résultats allant dans le même sens ont été trouvés à partir d'incubat de striatum du rat en présence de C14 tyrosine et d'amantadine 10^{-5}M (Farnebo, 1971).

3 - Action sur la libération de catécholamines :

Une action très importante de libération de dopamine tritiée dans le milieu d'incubation de tranches de striatum est due à l'injection d'amantadine (40 mg/kg) injectés en sous cutané, 2 heures avant le sacrifice (Scatton, 1971).

De même l'amantadine, à la concentration de 10^{-5}M augmente un peu l'efflux tritié d'un perfusat de striatum après incubation avec dopamine marquée ce qui semble témoigner d'une augmentation de la libération de dopamine. La stimulation par des influx biphasiques fait apparaître une différence encore plus importante entre les témoins et les traités (Farnebo, 1971).

6 - Histochimie

Chez les rats prétraités par réserpine-nialamide, l'amantadine à la dose de 50 - 100 mg/kg fait disparaître la fluorescence due aux catécholamines dans les terminaisons et dans les voies noradrénergiques et dopaminergiques (Farnebo, 1971, voies dont l'existence a été démontrée antérieurement (Fuxe - 1965).

CONCLUSION

Cette revue de la littérature permet de répondre à un certain nombre de questions concernant l'action de l'amantadine sur le système nerveux.

Il existe un effet stimulant global de l'activité du système nerveux central mis en évidence par l'augmentation de l'activité spontanée déjà sensible aux faibles doses.

L'antagonisme des neuroleptiques et de la réserpine, la potentialisation de la dopa et de l'amphétamine démontrent clairement la synergie de l'amantadine avec les systèmes catécholaminergiques même à faible dose.

Des tests pharmacologiques plus poussés laissent penser que l'amantadine n'active pas directement les récepteurs dopaminergiques, mais que cette action se fait par l'intermédiaire des terminaisons dopaminergiques présynaptiques aux doses de 50 à 100 mg/kg. De plus l'amantadine potentialise des réflexes noradrénergiques.

Les lieux d'action de l'amantadine sont vraisemblablement multiples, mais certains ont été démontrés : le striatum du rat, le cortex de la souris.

Un certain nombre de mécanismes d'action de l'amantadine ont été précisés. Ils semblent varier en fonction des doses de produit.

Une libération des catécholamines à partir des terminaisons présynaptiques n'a été clairement démontrée que sur des préparations sensibilisées, soit par un prétraitement par la dopa ou la dopamine, soit par réserpine-nialamide qui augmentent les catécholamines intra-neuronales extragranulaires, sans bloquer le recaptage axonal. Les doses utilisées sont de 25 à 100 mg/kg/IP.

Une augmentation de la synthèse des catécholamines a été démontrée in vivo sur des tests sensibilisés et au niveau du cortex de la souris;

in vitro au niveau du striatum du rat pour la dopamine (les doses utilisées varient entre 40 et 100 mg/kg/IP). Peut être aussi faut-il voir dans l'inhibition constante de certains effets de l'amantadine par l'AMP, un argument indirect.

Enfin une diminution du recaptage a été démontrée seulement avec de très fortes doses, in vitro (de l'ordre de 10^{-4} Mole).

Cependant de nombreuses inconnues persistent :

- les rapports entre l'amantadine et système sérotoninergique centraux n'ont été abordés ni directement, ni indirectement.

- les rapports entre l'amantadine et les systèmes cholinergiques n'ont pas été clarifiés.

oOo

CHAPITRE II

AMANTADINE ET MALADIE DE PARKINSON

REVUE DE LA LITTERATURE

ET

OBSERVATIONS PERSONNELLES

AMANTADINE ET MALADIE DE PARKINSON

I - Historique

II - Interprétation physiopathologique de l'activité anti-parkinsonnienne de l'amantadine

III - Etude de l'action de l'amantadine sur les syndromes parkinsoniens

1 - Action de l'amantadine aux posologies usuelles sur les syndromes parkinsoniens dans les premières semaines du traitement,

A - Evaluation globale :

1 - études subjectives,

2 - études objectives

3 - conclusion

B - Action sur les signes fonctionnels du syndrome parkinsonien

C - Action sur les signes physiques du syndrome parkinsonien

D - Action sur les tests fonctionnels

2 - Variation de l'action de l'amantadine en fonction du terrain

3 - Evolution de l'état du malade sous amantadine,

IV - Variation de l'action de l'amantadine en fonction des doses et des traitements associés :

a) - rôle d'un traitement antérieur

b) - rôle de la posologie

c) - Amantadine et anticholinergiques à action centrale

d) - Amantadine et L Dopa

1 - Comparaison des deux effets

2 - Amantadine et prévision d'une réactivité à la L Dopa

3 - Association amantadine - L.Dopa

a) - étude de la littérature,

b) - travail personnel : action de l'amantadine chez des parkinsoniens améliorés de façon transitoire par la L-Dopa

V - Place de l'amantadine dans le traitement de la maladie de Parkinson.

oOo

- I -
HISTORIQUE

C'est l'observation attentive d'un clinicien perspicace qui a permis la découverte de l'effet antiparkinsonien de l'amantadine.

Cette drogue était utilisée aux Etats Unis depuis 1964 pour des propriétés anti-virales.

En avril 1968, Schwab a l'occasion de soigner une femme de 58 ans atteinte de syndrome parkinsonien. Celui-ci s'est considérablement amélioré alors qu'elle prenait de l'amantadine à la dose de 200 mg/24 heures comme traitement préventif de la grippe. Les troubles sont réapparus à l'arrêt du traitement.

Devant ces faits troublants et inconnus, Schwab procéda à un essai d'une durée de 10 jours et portant sur 163 parkinsoniens (Schwab, 1969).

A partir de ce rapport les publications sur l'effet clinique de l'amantadine n'ont cessé d'augmenter (10 en 1969, 56 en 1970, sans doute davantage en 1971).

Les auteurs ont d'abord analysé les caractères de son action anti-parkinsonienne; puis, ils ont comparé l'amantadine aux autres médicaments anti-parkinsoniens actuellement commercialisés; enfin paraissent les publications sur l'effet de l'amantadine dans d'autres affections neurologiques.

C'est aussi après la publication de Schwab que sont parues les études neuro-biochimiques et pharmacologiques concernant l'action de l'amantadine sur le système nerveux.

- II -

INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'ACTIVITE ANTI-PARKINSONIENNE DE L'AMANTADINE

C'est à travers les théories catécholaminergiques concernant la maladie de Parkinson qu'il convient de voir la seule possibilité d'interprétation actuelle du mécanisme de l'action anti-parkinsonienne de l'amantadine.

I - RAPPEL DES PRINCIPALES INTERPRETATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES ACTUELLES SUR LA MALADIE DE PARKINSON

La dépigmentation du Locus Niger, aspect anatomo-pathologique principal, de cette maladie (Trelíakoff, 1919, Hassler 1938) est en corrélation étroite avec la chute de la Dopamine striatale observée chez les parkinsoniens et sur les modèles expérimentaux de cette maladie (Horny-Kiewiez, 1963 Ehringer, 1960).

L'existence d'une voie catécholaminergique négro-striée a été clairement démontrée et même visualisée par les élégantes techniques d'histofluorescence chez le rat (Dahlstroöm, 1964, Anden 1964). Ce serait la chute de la dopamine striatale qui rendrait principalement compte des signes cliniques de la maladie de Parkinson.

L'hypertonie extrapyramidale est, en général attribuée à un dysfonctionnement du système gamma (Rathworth, 1960) dont les modalités précises sont encore discutées (Hassler, 1966) et pour tous les auteurs, est en rapport avec un trouble des structures supérieures.

La correction de cette hypertonie par des lésions stéréotaxiques de l'Anse lenticulaire, du noyau ventro latéral et de la région sous thalamique fait penser que ces structures jouent un rôle facilitateur sur cette hypertonie (Mammo, 1970).

La reproduction de cette hypertonie par la réserpine dont une des actions est la très grande diminution des catécholamines cérébrales, et sa disparition à la suite du traitement par la L Dopa sont des arguments en faveur de l'existence d'un intermédiaire catécholaminergique, s'opposant en permanence à cette hypertonie.

L'akinésie semble actuellement trouver une explication dans un dysfonctionnement du noyau caudé, sa stimulation entraînant une akinésie (Melter, 1941) sa destruction une hyperkinésie.

Dans la maladie de Parkinson on observe une chute de la Dopamine contenue dans ce noyau. Ainsi physiologiquement la Dopamine aurait une action inhibitrice permanente sur un noyau caudé lui même inhibiteur de la motilité.

Le tremblement parkinsonien semble, lui aussi, faire intervenir des mécanismes dopaminergiques. Chez le singe un tremblement identique au tremblement parkinsonien est obtenu lorsque sont pratiquées les lésions de deux systèmes - boucle strio nigro striée et boucle rubro olivo cerebello rubrique (Poirier, 1972). On a vu que la voie nigro striée dopaminergique était atteinte lors de la maladie de Parkinson, et d'autre part, fréquemment, la voie rubro olivo cérebelleuse est le siège de modification pathologique (Escourolles, 1971).

Ces constatations ne sont pas incompatibles avec l'existence d'un centre trémorigène plus directement à l'origine du tremblement par une efférence thalamo-cortico spinale (Cordeau 1960).

Ainsi, d'après ces théories, l'hypertonie, l'akinésie, le tremblement de la maladie de Parkinson font tous intervenir dans leur déterminisme un intermédiaire dopaminergique.

2 - REPONSE DE L'AMANTADINE AUX TESTS UTILISES CLASSIQUEMENT POUR LA SELECTION DES DROGUES ANTI-PARKINSONIENNES (cf. p. 10)

Aucune diminution du tremblement de la souris induit par l'oxotrémorine n'a été retrouvée.

Par contre l'antagonisme du ptosis et de la diminution de l'activité exploratoire induite par la tétrabenzozine, l'antagonisme de la catalepsie induite par la prochlorpromazine et l'halopéridol, la potentialisation des stéréotypies à l'amphétamine et une potentialisation des effets de la Dopa, sont autant d'arguments pour une activité catécholaminergique qui peut être considérée anti-parkinsonienne.

3 - INTERPRETATION DE L'ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES SYNDROMES PARKINSONIENS

Nous avons vu dans la première partie, les arguments biochimiques qui prouvent une interaction entre l'amantadine à forte dose et le métabolisme des catécholamines : inhibition du recaptage, libération à partir des terminales et stimulation de la synthèse.

L'inhibition de certains effets de l'amantadine, par l'alpha-méthyl tyrosine, laisse penser que cette drogue agit par un intermédiaire catécholaminergique. Il a été démontré par ailleurs qu'elle n'a aucun effet cholinergique périphérique.

Ainsi donc on peut penser que l'amantadine a une action anti-parkinsonienne en augmentant la quantité de Dopamine au niveau striatal.

o0o

- III -

ACTION DE L'AMANTADINE AUX POSOLOGIES USUELLES SUR LES SYNDROMES PARKINSONIENS DANS LES PREMIERES SEMAINES DU TRAITEMENT

Dans ce chapitre, on passera en revue les principales publications rapportant l'action de l'amantadine sur la symptomatologie de la maladie de Parkinson. Deux buts ont présidé à l'élaboration de cette étude :

- le premier est de préciser le plus rigoureusement possible l'action de l'amantadine sur les syndromes parkinsoniens. Ceci a été réalisé grâce à une analyse étendue de la littérature et un essai de synthèse des résultats trouvés par les différents auteurs.

- le deuxième est de fournir au lecteur un modèle d'étude d'une drogue anti-parkinsonienne, en espérant que cette revue lui permettra de choisir, avec plus de lucidité, entre les nombreux tests proposés par les différents auteurs.

Ainsi on envisagera successivement :

- les caractères principaux des modifications apportées aux syndromes parkinsoniens par un traitement par l'amantadine aux posologies habituelles 200 - 300 mg/24 heures dans les premières semaines du traitement, sans préjuger du terrain, des médications associées, de l'évolution dans le temps.

- les variations de ces modifications en fonction du terrain de la posologie.

- l'évolution dans le temps de l'action de l'amantadine,

- les rapports de l'amantadine et des autres drogues anti-parkinsoniennes.

oOo

A - EVALUATION GLOBALE DE L'ACTIVITE

La première question à résoudre est celle de savoir si l'amantadine a une action thérapeutique.

La constatation d'une amélioration du syndrome parkinsonien ne permet pas une réponse rigoureuse puisque dans le traitement des syndromes parkinsoniens l'effet placebo n'est pas négligeable comme le montreront tous les résultats ci-après.

La première façon de répondre à cette question est de comparer l'action subjective de l'activité de l'amantadine et du placebo.

La seconde façon se veut beaucoup plus objective et étudie le résultat de l'ensemble des données quantifiées recueillies pendant l'essai.

1 - Les premiers éléments de réponse sont apportés par l'évaluation subjective de l'activité de l'amantadine :

Dans ces travaux seront comparées l'évaluation subjective du résultat de l'amantadine et du placebo donnés en aveugle ou en double aveugle.

a) - De nombreux auteurs ont demandé aux patients la thérapeutique qu'ils ont préférée.

C'est ainsi que l'on a formé le tableau suivant :

	Protocole	Préférence du sujet		
		Amantadine	pas de préférence	placébo
Bardeau	D.A.C.	33	11	10
Fieschi	D.A.C.	12	2	3
Gilligan	D.A.C.	18	10	5
Gilland	S.A.C.	17	2	1
Appelton	D.A.C.	19	1	0
Total		99 (69%)	26 (18%)	19 (13%)

DAC = double aveugle croisé

SAC = simple aveugle croisé

Une autre façon de présenter le même problème est celle de Dallos, qui compare sur deux lots de parkinsoniens randomisés, traités en aveugle soit par amantadine, soit par placebo, l'estimation d'un bénéfice :

Traitement	Nombre de malades	Estimation d'un bénéfice	Pas de bénéfice
Amantadine	28	22	6
Placebo	30	9	21

En utilisant le X^2, on s'aperçoit que la différence est significative ap $< 0,001$ en faveur de l'amantadine.

La variation du jugement du malade sur les signes présents de sa maladie peut dépendre, soit de la variation des signes eux-mêmes, soit d'une variation dans les mécanismes du jugement.

Ainsi l'action à l'évidence favorable de l'amantadine peut procéder d'une action réelle sur les signes de la maladie de Parkinson et d'une éventuelle action "euphorisante" du produit.

b) - L'opinion globale subjective de l'examinateur a été testée par Bardeau.

Il était demandé à l'examinateur de prévoir quels étaient les traitements pendant les périodes en double aveugle.

Sur 54 traitements :

pour
- 18 la réponse fut impossible,
- 28 elle a été juste
- 8 elle a été fausse

Ce mode d'évaluation appelle quelques critiques, le préjugement de l'examinateur pouvant s'appuyer sur l'existence d'effets secondaires. Par contre, elle ne tient pas compte de l'éventuelle action euphorisante du produit.

c) - Conclusion :

De l'analyse de cette étude de l'action subjective globale de l'amantadine on peut conclure que suivant l'opinion des malades, l'amantadine apporte une amélioration beaucoup plus fréquemment que le placebo. Cependant on ne peut savoir la nature de cette amélioration. L'étude de l'opinion subjective des examinateurs permet de penser que cette amélioration n'est pas due seulement à une action psychique de l'amantadine.

2 - Evaluation "objective" du résultat global de l'action de l'amantadine fournie à divers groupes de parkinsoniens :

Il y a deux étapes dans le jugement "objectif" des modifications des signes pathologiques induits par une drogue : la première est de mesurer la variation de la moyenne des signes cliniques quantifiés après traitement, et de la comparer avec la variation moyenne après placébo. La seconde est d'étudier à l'intérieur de la population comment se répartit cette variation.

a) - Evolution de la moyenne des performances d'un groupe de parkinsoniens sous amantadine et sous placebo :

Les résultats proposés dans les travaux suivants reflètent l'évolution des moyennes pondérées du handicap total de groupes de parkinsoniens dans diverses conditions. Il est certain que juxtaposer la notion de gravité du syndrome parkinsonien à la notion de moyenne pondérée du handicap total mérite quelques réflexions. La plupart des travaux reconnaissent trois groupes distincts de signes parkinsoniens : les signes fonctionnels, les signes physiques et les tests fonctionnels. Il est certain que les groupes ne sont pas exclusifs les uns des autres. L'importance relative de ces groupes n'est pas identique dans toutes les études. Enfin, les éléments étudiés dans chacun des groupes ne sont pas constamment les mêmes. On en verra le détail par la suite. De plus, lorsque l'on sait que les groupes de parkinsoniens étudiés ne sont pas homogènes, dans leur origine, dans leur nombre et qu'ils sont bien évidemment étudiés par des auteurs différents, on comprendra les différences possibles dans les résultats publiés (voir tableau ci-joint).

Nom	Critères du jugement	SIGNIFICATION		
		Pl/av, tt (1)	A/av. tt (2)	A/pl (3)
Gilligan	20 items de S.F. 24 items de S.P. Test chrono	0,01	0,01	NS
Hunter	17 items de S.F. items de S.P.			0,02
Jorgensen	30 items de S.F. 10 items de S.P. Test chrono			0,001
Parkes	20 items de S.F. 40 items de S.P. Test chrono	N.S.	p 0,0005	0,0005
Forsmann	7 + 26 items de S.F. 3 + 10 items de S.P. 10 tests moteurs			0,001

(1) Placebo avant traitement - (2) Amantadine avant traitement - (3) Amantadine - Placebo

De l'étude de ce tableau on peut affirmer :

- qu'il existe pour Gilligan et au risque de 1 % un effet placebo dans le parkinsonisme lorsque l'on juge sur l'ensemble des résultats.

- que pour la plupart des auteurs l'effet thérapeutique de l'amantadine et du placebo sont significativement différents et ceci allant du risque 2 % au risque 5 %.

Cependant, deux résultats sont discordants :

- Parkes ne trouve pas de différence significative entre placebo et avant traitement, et le degré d'amélioration sous placebo est très faible

entre 1 et 2 % (d'après la figure proposée). Il est à noter que Parkes jugeait de 40 items de S.P. alors que Gilligan n'en étudiait que 24, ceci peut être un élément pour expliquer la différence de résultat. Ceci tendrait à prouver que l'augmentation de la pondération des signes physiques diminue l'incidence de l'effet placebo.

- Gilligan ne trouve pas de variation significative entre amantadine et placebo à l'inverse des autres auteurs. Il propose les scores suivants :

Total maximal de l'échelle de handicap	Avant traitement	Après placébo	Après amantadine
132	52,6	48,8	46,9

- Il y a donc eu une amélioration de presque deux points entre les scores après amantadine et après placebo, alors que le placebo a amélioré les scores de quatre par rapport au début. Ainsi il y a une supériorité de l'amantadine sur le placebo, mais insuffisante pour être significative dans ce groupe étudié et par les tests utilisés. On pourrait penser que cette non signification est due à la faiblesse de la pondération des S.P. Mais Jorgensen trouve une différence significative avec une pondération moindre des signes physiques.

b) - Répartition de cette amélioration à l'intérieur des groupes de parkinsoniens traités :

Répartition binaire :

Certains auteurs ont noté le pourcentage de sujets réagissant à la drogue.

Auteurs	Pourcentage de sujets réagissant à l'amantadine	Nombre total de malades	Modalité de l'essai
Labauge	72 %	50	Ouvert
Welten	66 %	12	ouvert
Schwab	66 %	163	ouvert
Weber	66 %	27	ouvert

Ces résultats vont tous dans le même sens que les constatations initiales de Schwab, c'est-à-dire une action dans les 2/3 des cas.

Répartition en 4 classes

Auteurs	Total	Efficacité				Essais
		très bien	bien	moyen	nul	
Getz	55	24	15	13	3	ouvert
Castaigne	50	10	18	13	9	ouvert
Serratrice	22	8	7	4	3	ouvert
Sigwald	57		23	22	12	ouvert

Il est difficile de comparer les chiffres obtenus dans ces différentes séries qui sont très différentes.

Elles permettent de juger de l'étalement de l'action de l'amantadine dans une population de parkinsoniens.

3 - Conclusion

Ainsi on peut conclure que l'amantadine possède une réelle efficacité dans le traitement de la maladie de Parkinson.

En ne retenant que l'appréciation des malades, il existe une différence significative avec le placebo. Cette différence peut être expliquée par une action réelle sur le signe et non par un éventuel effet euphorisant.

En retenant l'opinion subjective des examinateurs, ce qui diminue l'incidence d'une action euphorisante, il existe une différence significative entre l'amantadine et le placebo.

L'étude de la variation des performances de groupes de parkinsoniens sous amantadine et sous placebo montre dans la plupart des travaux une différence significative. Dansun seul travail la différence n'était pas significative, mais l'analyse des scores est en faveur de l'amantadine. Des variations dans la pondération des divers éléments du jugement global expliquent incomplètement ces faits.

Un tiers des parkinsoniens traités ne réagit pas à l'amantadine.

Dans une répartition des améliorations à quatre classes, le maximum se trouve dans les deux classes du centre.

B - ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES SIGNES FONCTIONNELS DU SYNDROME PARKINSONIEN

De nombreux auteurs ont évalué l'action de l'amantadine sur la gène fonctionnelle du syndrome parkinsonien.

En reprenant les résultats proposés on peut dresser le tableau figurant page suivante :

	Appelton A/Pl	Bardeau A/a,Pl/av,A/Pl	Dallos A/Pl	Forsmann A/Pl	Gilligan A/a,Pl/av,A/Pl	Parnes A/Pl	Tao A/Pl	Walker A/Pl
- Habillage	0,01(1)	+ (2)	+					NS
- Toilette (bain)	0,05	WC +	+		+			
- Manger	NS	+	+		+	+		
- Parler		+						0,01
- Lire	NS	+			+			
- Ecrire	NS				+	+		
- Se retourner lit	NS	+	+		+			
- Marcher		+						0,01
- Monter escaliers		+	+					
- Sortir			+					
- Transport commun			+					
- Motilité sur chaise			+		+			
- Se lever chaise	NS	+	+					
- Se lever fauteuil		+						
- Activités quotid.	NS						3	
- Activité profes. motilité générale	0,01					+		
- Mode évaluation	M(2)	E(2)	E	E	E	E	E	E
- Total cotation	M	E		26				
- Résultats totaux	0,01	NS,0,001,0,001	NS	0,001	NS,NS,0,01	0,05	0,01	

1 - Les risques de signification en comparant les réponses sous amantadine ou sous placebo
2 - E interrogatoire fait par l'examinateur et M jugement signifié par le malade
3 une + signifié que l'item était étudié par l'auteur mais qu'il n'a pas mentionné ses variations séparées

L'analyse de ce tableau donne des renseignements sur :

1 - la modification totale de la gène fonctionnelle :

- d'après Bardeau et Gilligan il n'y a pas d'effet placebo significatif,

- l'action de l'amantadine est constamment significative par rapport au début du traitement,

- l'action de l'amantadine est pour la plupart significativement différente de l'action placebo.

Le travail de Dallos ne met pas en évidence une différence significative, mais l'analyse des différences des scores ou handicap fonctionnel montre un avantage de l'amantadine sur le placebo. Le handicap initial est évalué à 100; sans placébo, il reste à 100 et sans amantadine diminue à 93.

2 - Essais d'analyse de détail de la gêne fonctionnelle :

Peu de travaux permettent de juger des différents signes fonctionnels, soit que les auteurs ne donnent qu'un résultat total, soit que les critères étudiés soient disparates.

Les possibilités d'habillage et de toilette seraient améliorées significativement (Appelton).

Manger ne serait pas significativement facilité (Appelton),

Se lever d'une chaise ne serait pas significativement amélioré (Appelton).

L'écriture non plus ou seulement dans 15 % des cas.

Les modifications de la marche et de la parole seront analysées dans le chapitre suivant.

C - ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES DIFFERENTS SIGNES PHYSIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

On étudiera d'abord, de façon analytique, l'action de l'amantadine sur chacun des différents signes du syndrome parkinsonien, puis l'améliora-

tion moyenne de l'ensemble des signes physiques, enfin la répartition de cette amélioration dans la population de parkinsoniens traités.

I - ACTION SUR LE TREMBLEMENT

a) - Etude subjective

Parles et Gilligan demandent au malade quelle fut la thérapeutique qui fut la plus efficace sur le tremblement.

On peut dresser le tableau suivant :

Auteurs	Préférences			Signification
	Aucune	A	Pl	
Parkes	20	14	1	0,05
Galligan	19	11	3	NS

b) - Etude "objective"

On a réuni dans le tableau suivant les résultats comparant le tremblement moyen d'une population de parkinsonniens traités par l'amantadine ou par le placébo.

Voir tableau page suivante :

Auteurs	Critères	Cotat.	Essais	Nb. mal.	A/Pl signific.
Appelton	Préférence de l'examinateur A/P		DAC	20	0,01
Boman			SA	36	0,1(NS)
Dallos	4 membres, tronc	0-3	DA	62	NS
Forsmann	Cotzias (2)	0-5	DAC	27	0,001
Gilland	Webster (2)		DAC	20	NS
Gilligan	4 membres, repos-action langue-tête machoire	0-3	DAC	36	NS
Hunter		0-4	DAC	17	NS
Jorgensen	Webster	0-3	DA	149	0,05
Parkes	4 membres tête-tronc	0-4	DAC	37	0,002
Rao	4 membres	0-3	0	20	0,05

1 - Double aveugle croisé, double aveugle, simple aveugle, ouvert
2 - Méthode de cotation de ces auteurs (cf. bibliographie

Interprétation du tableau :

- la plupart des auteurs trouvent une action significative de l'amantadine sur le tremblement,

- l'analyse des études montrant une variation non significative, montre constamment des modifications sous amantadine supérieure à celle sous placebo, ainsi :

1 - Pour Dallos le pourcentage du tremblement initial :

	1 semaine	2 semaine	3 semaine	4 semaine
sous amantadine	97%	98%	94%	85%
sous Placebo	96%	111%	99%	103%

2 - Pour Gilland :

- sous amantadine le tremblement passe du score 0,8 à 0,58
- sous placébo le tremblement passe du score 0,58 à 0,82

3 - Pour Gilligan en considérant les scores figurant dans le tableau ci-dessous, les résultats montrent une amélioration :

Total de l'échelle	Au départ	Après Pl	Après Amantad.
18	4,3	4,2	3,5

4 - Pour Hunter, la variation du tremblement est de 0,07 $\pm$ 0,07 qui se fait là encore dans le sens d'une amélioration.

Une remarque peut être faite sur les critères d'appréciation quantitatif du tremblement. Il semble illogique de multiplier, dans le protocole le nombre de segments de membres observés, ce qui diminue la significativité des résultats en masquant la variation dans les seuls segments touchés. Il semble raisonnable de ne tenir compte que des segments qui tremblaient avant le début du traitement, ce qui donne beaucoup plus d'amplitude aux variations du tremblement.

c) - Répartition de la variation du tremblement dans les groupes de Parkinsoniens

Certains travaux citent le nombre de malades qui voient leur tremblement amélioré :

Auteurs	Nombre de malades	
	Amélioré	Total
Castaigne	22	50
Fungfeld	15	25
Millac	3	10

Un travail précise la répartition de la qualité de l'amélioration du tremblement (Voller)

Très bon	Bon	Assez bon	O
0	13	10	30

2 - ACTION SUR L'HYPERTONIE

a) - Etude subjective

Gilligan et Parkes demandent l'opinion des malades sur la rigidité sous amantadine ou placebo.

Auteurs	Préférence			;Signigication
	Aucune	amantadine	Placébo	
Gilligan	20	8	5	NS
Parkes	21	14	0	0,001

b) - Action sur la rigidité moyenne d'un ensemble de parkinsoniens

Auteurs	Critères	Cotat.	Essais	Nb de malad.	A/Pl signification
Appelton	Préférence A/P		DAC	20	0,01
Boman			SA	36	0,01
Dallos	4 membres, tronc	0-3	DA	62	0,01
Forsmann	(cotzias)	0-5	DAC	27	0,001
Gilland	(Webster)		DAC	20	
Gilligan	Cou Coude Poignet Diff. à écrire	0-3	DAC	36	NS(0,01-0,02)
Hunter		0-4	DAC	17	NS
Jorgensen	(Webster)	0-3	DA	149	0,001
Parkes	Cou Coude Poignet Genou	0-4 15	DAC	35	NS
Rao	4 membres	0-3	0	20	0,01

Le tableau précédent montre l'existence constante d'une variation signifative de la rigidité sauf dans le travail de Parkes où il est montré une amélioration mais non significative. Là encore il est à noter que la prise des seuls segments hypertoniques donnerait plus de force aux résultats.

c) - Répartition de la variation de la rigidité

Fungfled précise que 10 malades sur 24 voient leur hypertonie s'améliorer.

Répartition de la qualité de l'amélioration de la rigidité d'après Voller.

Très bon	Bon	Assez bon	±	0
13	10	4	15	11

3 - ACTION SUR L'AKINESIE

a) - Etude subjective

Deux études ont été faites demandant aux malades quelle drogue est préférée; amantadine ou placebo, dans l'amélioration de l'akinésie.

Auteurs	Préférence			Signification
	Aucune	Amantadine	Placébo	
Parkes	13	19	3	0,05
Gilligan	12	16	5	0,05

b) - Evolution objective de l'akinésie moyenne d'une population de Parkinsoniens traités par amantadine

Auteurs	Critères	Essais	Nbre de malades	Pl/A A/a A/Pl
Appelton	Préférence examinat. Amantadine ou placébo	DAC	20	0,01
Boman	mimique	SA	36	
Dallos	facies 0-3 festination, attitude fléchie, balancement, force voix élévation pieds à la marche	DA	62	0,05
Forsmann	Cotzias 0-5	DAC	27	0,001
Gilland	(Webster)	DAC	20	S
Gilligan	mimique 0-3 voix, marche, mouvements	DAC	36	NS,NS,NS
Hunter	mimique 0-4 voix, posture balancement	DAC	117	NS
Parkes	mimique mouvements associés au repos et pendant les mouvements volontaires	DAC	35	0,005
Rao	facies 0-3 volume de la voix position tronc et des membres	0	20	0,05

Interprétation du précédent tableau :

La plupart des résultats vont dans le sens d'une action significative de l'amantadine.

Deux travaux sont discordants :

1 - Celui de Gilligan - les 3 scores obtenus sont les suivants :

sur un total de 24 :

- au départ : 13,2
- après placebo : 12,6
- après amantadine : 12,5

2 - Celui d'Hunter montre un changement du score de 0,07 $\pm$ 0,05

c) - Variation de l'amélioration de l'akinésie dans une population de parkinsoniens

1 - Nombre de malades améliorés :

- Castaigne : 23 sur 50
- Fungfeld : 8 sur 25
- Millac : 19 sur 27
- Parkes : 15 sur 24

2 - Qualité de cette amélioration

	Très bon	Bon	assez bon	Passable	O
Voller		7	20	15	11

4 - AUTRES SIGNES DE LA MALADIE DE PARKINSON

L'étude de la marche a été faite de façon isolée :

- Par Parkes :
  - . uniquement sur l'opinion du patient
  - . avec 13 items possibles

Les résultats ne sont pas significatifs.

- Par Walker

. l'amélioration est significative à 1 % mais les critères de jugement ne sont pas précisés.

. enfin de nombreux auteurs utilisent comme test la marche chronométrée. Leurs résultats sont analysés dans le chapitre suivant.

L'étude de la parole

Elle a été faite par Parkes et Gilligan demandant aux patients quel médicament était préféré.

Auteurs	Préférence			Signification
	Aucune	Amantadine	Placébo	
Parkes	19	16	0	0,01
Gilligan	20	9	4	NS

5 - RESULTATS TOTAUX DE L'ENSEMBLE DES SIGNES PHYSIQUES

Evaluation de la moyenne des performances des signes physiques

Auteurs	Nombre de malades	Type de l'essai	Pl/a	A/a	A/ Pl
Barbeau	54	DAC	NS	0,01	0,01
Dallos	62	DA			0,01
Hunter	17	DAC			0,02
Forsmann	27	DAC			0,001

Ainsi pour Barbeau l'effet placebo n'est pas significatif pour le total des SP

D'autre part l'amantadine a une action significativement différente du placebo sur le total des signes physiques.

Répartition de cette amélioration moyenne

Pour Barbeau

% d'amélioration	% du nombre de patients
0,-10	31
11 - 20	20
21 - 30	28
31 - 40	60
41 - 50	7
50	7

6 - CONCLUSION

Ainsi l'amantadine a une action nette sur l'ensemble des signes physiques du syndrome parkinsonien.

Cette action est modérée puisque seulement 7 % des patients ont une amélioration de plus de 50 %

Cette amélioration n'intéresse que 60 % des patients

Tous les symptômes sont améliorés. L'akinésie est souvent diminuée de façon importante. La rigidité est également réduite. Le tremblement semble être le moins sensible des symptômes au traitement par l'amantadine.

D - ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES TESTS FONCTIONNELS

Nous avons résumé l'ensemble des résultats proposés dans la littérature dans le tableau suivant : (p. 47)

L'étude de ce tableau montre l'hétérogénéité des méthodes utilisées et la difficulté de tirer des conclusions péremptoires.

1 - Deux auteurs donnent un résultat global

- Dallos ne trouve pas de résultat significatif après 3 tests de dextérité, un test d'écriture et un test de marche (sans test chronométré)

- alors que Forsmann trouve des résultats significatifs avec un test de dextérité, 2 tests d'écriture et 2 tests d'activités simulées chronométrées.

Ces deux essais sont de conception très différente et portent sur des groupes importants. La constatation d'une variation hautement significative dans le dernier cas semble démontrer la plus grande sensibilité des batteries de tests équilibrés et des tests chronométrés.

2 - Les tests chrobométrés montrent des résultats variables :

La marche est la plus utilisée. Les résultats sont de signification variable : significatifs pour Parkes (1), et Rao (2), non significatifs pour Gilligan (3), Eadie (4) et Jorgensen

Cependant Eadie observe un temps moyen de 72 sous amantadine alors qu'il était de 83 sous placebo. Les scores de Jorgensen sont à la limite de la significativité ($p < 0,2$).

Pour Millac, la marche est accélérée dans 13 sont 27 cas

Pour Eadie la montée des escaliers est accélérée de façon significative à 5 % mais Jorgensen ne trouve qu'une significativité au risque de 10 % (note NS sur le tableau).

(1) - 22 m avec demi-tour - (2) - 40 m - (3) - 23 m aller et retour - (4) - non précisé.

	Dallos	Eadie	Fieschi (1)	Forsmann	Gilligan	Jorgen.	Millac (2)	Parkes	Rao
Type de l'essai	A/Pl	A/Pl		A/Pl	Pl/a A/a, A/Pl	A/Pl			A/a
Nbre de malades	62	20		27	36	149		37	29
Test	DA	DAC		DAC	DAC	DA	O	DAC	0
Dextérité									
- enfiler des perles	+								
- retirer des perles	+								
- encastrement grand	+			+					0,01
- encastrement petit	+								
Graphisme									
- dessin				+			11/27		
- signature						0,01			
- écriture	+			+			11/27		
Tests chronométrés									
- Grand cercle						0,01			
- Moyen cercle						0,01			
- Petit cercle						0,05			
- Marche		NS	+		0,05, 0,01	NS	13/27	0,01	0,01
- Escalier		0,05				NS			
- Mouvements			+			NS			
- Ecriture		NS			NS, 0,05	NS			
- Lecture		NS							
- Monter et sortir lit		0,05							
- Se lever chaise		NS							
- Mettre vêtement		NS							
- Marche	+								
Cotation	0,5								
Total	NS			0,001					

1 - résultats non détaillés - 2 nombre de sujets améliorés sur le total

Dans la série d'Eadie, plusieurs tests chronométrés, sont une significativité variable. Mais de façon constante le score sous amantadine est inférieur à celui sous placebo.

3 - Les tests d'écriture

Une seul série donne des résultats séparés qui montre une amélioration significative.

4 - Les tests de dextérité (encastrement....)

Seul Rao donne un résultat séparé montrant une différence siginficative.

Ainsi la lecture de ces résultats convaint d'une action favorable certaine de l'amantadine sur l'ensemble des tests fonctionnels.

oOo

II - VARIATION DE L'ACTION DE L'AMANTADINE SUR LA MALADIE DE PARKINSON EN FONCTION DU TERRAIN

1 - L'incidence du sexe :

Celle-ci est jugée nulle par de nombreux auteurs.

Getz trouve 73 % de bons résultats chez les hommes et 69 % chez les femmes.

Castaigne propose le tableau suivant :

	Hommes	Femmes
Très bon	20	20
Bon	36	36
Assez bon	32	20
Echec	12	24
Total	100 %	100 %

Parkes observe un score initial de 42 pour les femmes et 39 pour les hommes. L'amélioration fut respectivement de 6 à 10. La différence n'est pas significative.

2 - L'influence de l'âge

Seul Parkes a noté que l'âge moyen du groupe qui préférerait l'amantadine au placebo était significativement plus bas ($p < 0,05$) que celui qui préférait le placébo à l'amantadine.

3 - L'étiologie du syndrome parkinsonien :

Galland ne note pas de différence entre la réponse de syndromes parkinsoniens idiopathiques et artérioscléreux.

4 - La gravité de Parkinson :

Parkes ne note pas de corrélation significative entre le score avant traitement et l'amélioration sous amantadine.

Forsmann par contre trouve des résultats très différents. Il sépare en deux groupes les parkinsoniens suivant la gravité de leur affection. L'action de l'amantadine est beaucoup plus évidente sur le groupe de parkinsoniens graves.

Sigwald propose le tableau suivant :

Résultats	GRAVITE			
	Très grave	Grave	Modérée	Légère
Bon		9	10	3
Moyen	3	5	7	6
Nul	1	2	6	3

5 - Rôle d'une intervention stéréotaxique :

Pour Parkes, les malades antérieurement thalamotomisés ont une moins bonne amélioration que les autres. Ceux-ci présentaient une plus grande gravité initiale. Il n'y a pas de variation en fonction du côté de la thalomotomie.

Fungeld note, à l'inverse, une amélioration particulièrement importante chez les malades thalamotomisés.

oOo

III - EVOLUTION DE L'ETAT DES MALADES SOUS AMANTADINE

1 - Absence de réaction au traitement

Nous avons déjà vu des séries montrant l'absence d'effet dans 1/3 ou 1/4 des cas.

On peut reproduire d'autres résultats montrant une action plus fréquente.

	Echec	Nombre de malades
Castaigne	9	50
Donald	2	13
Fungfeld	1	25
Gilligan	4	12
Jorgensen Parkes	3	35
Parkes	9	43
Rao	4	20

Chez ses malades non améliorés par le traitement, Parkes n'a noté aucune amélioration quelle que soit la dose. De plus il n'a pas trouvé de différence dans le groupe non réactif quant à l'âge, le sexe, la durée et la sévérité de l'affection.

Cependant Schwab a noté qu'un premier essai inefficace peut être suivi d'une deuxième essai qui sera efficace.

2 - Délai de l'amélioration

L'ensemble des auteurs s'accordent à dire que l'amélioration se fait en 24 - 48 heures.

Cependant Castaigne a noté la possibilité d'une action retardée et progressive 1 fois après 15 à 30 jours :

- 1 fois après 1 mois
- 3 fois après plusieurs mois.

3 - Evolution de l'amélioration due à l'amantadine en fonction du temps :

Des travaux ont cherché à tracer l'évolution dans le temps des performances moyennes d'un groupe de parkinsoniens traités.

a) - Evolution des scores globaux au cours du temps

Hunter a étudié en double aveugle 4 semaines, 12 malades. Les signes physiques ont été évalués à la fin de chaque semaine. Tous les résultats ont été significatifs. Puis 4 malades ont été suivis pendant 8 semaines. Les constatations sont identiques, mais les résultats ne sont pas significatifs.

Parkes étudie une population de Parkinsoniens traités pendant 1 an par l'amantadine seule, 17 parce que l'amantadine avait été suffisante, et 6 parce que la Dopa avait été mal tolérée. Les scores ont été les suivants :

	Av. trait.	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
% du score d'incapacité	37	31	36	34	26

Ainsi l'amélioration à 12 mois n'est pas tellement différente de celle obtenue à 3 mois.

b) - Etude particulière de chaque signe

L'akinésie

- Boman observe une variation significative pendant 4 semaines $p < 0,01$ puis moins significative, $p < 0,05$ et non significative par la suite

- Rao sur des malades suivis de 2 à 12 mois note que l'akinésie garde la même signification (1 %)

- Parkes, observe la variation du score d'akinésie

Avant	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
7,4	6,1	5,7	5,5	4,1

L'amélioration reste significative tout au long de l'évolution.

- Forsmann, suivant des malades entre 5 à 12 mois. La comparaison de l'akinésie à la fin du traitement par rapport à celle de la 4e semaine.

Inchangée	Améliorée	Détériorée
9	3	5

Ainsi il ne semble pas que l'amélioration moyenne de l'akinésie diminue avec le temps. Cependant 5 sur les 17 malades de Forsmann notent une détérioration de cette amélioration.

Le tremblement

- Barbeau note une amélioration faiblement significative 0,05 p 0,1 qui dure de 4 à 6 semaines.

- Rao note qu'au début du traitement la signification est à 5 % puis à la fin , non significative.

- Parkes donne le score du tremblement suivant :

Avant	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
5	3	6,5	4,7	2

La variation reste significative au 12e mois, après être passée par un stade d'aggravation au 6e mois.

- Forsmann suivant des malades de 5 à 12 mois. Tremblement à la fin du traitement par rapport à celui de la quatrième semaine.

Inchangé	Améliorée	Détérioré
13	3	1

La rigidité :

- Rao suivant des malades de 2 à 12 mois note que la signification diminue : 1 % puis 5 %

- Parkes sur 12 mois trouve des résultats non significatifs de bout en bout.

- Forsmann sur les mêmes malades que précédemment note :

Inchangé	Amélioré	Détérioré
11	1	5

c) - Variation de l'amélioration globale dans un groupe de Parkinsoniens :

- Schwab avait noté dans certains cas une diminution de l'effet au bout de 8 semaines.

Une distinction a été faite par Castaigne entre les détériorations précoces et les détériorations tardives. Les premières surviennent dans les premières semaines. Les autres entre quelques semaines et quelques mois. Ainsi chez les différents auteurs on a pu constater :

	Nombre total	Détérioration précoce	Détérioration tardive
Castaigne	50	12	5
Fungfeld	25		1
Getz	55	2	
Gilland	12		5
Hunter	12	1	2
Millac	27		2
Serratrice	20		3

Pour Castaigne et collaborateurs, il est à noter que les cas de fléchissement précoce peuvent être partiel, la persistance d'une thérapeutique par l'amantadine est utile, et que les cas de fléchissement tardif, sont rebelles à une augmentation de la thérapeutique.

Cet avis n'est pas partagé par Serratrice.

4 - Effet de l'arrêt de l'amantadine

L'ensemble des auteurs s'accorde pour noter la réapparition des signes 24 à 48 heures après l'arrêt de l'amantadine. Souvent même si l'efficacité du traitement n'a pas été probante sur les signes physiques, le mieux être ressenti diminue à l'arrêt du traitement (Jorgensen).

Il a été signalé deux cas d'aggravation brutale à l'arrêt de la thérapeutique par Reveno :

- un état stuporeux avec des troubles de la déglutition,

- une confusion avec hypovigilance et mouvements athétosiques

Nous avons rapporté une aggravation importante de la symptomatologie parkinsonnienne à l'arrêt brutal du traitement (cas n° 3).

oOo

- IV -

VARIATION DE L'ACTION DE L'AMANTADINE EN FONCTION DES DOSES ET DES TRAITEMENTS ASSOCIES

A - Rôle d'un traitement antérieur

Hunter étudie, en double aveugle, des patients traités par l'amantadine pendant trois semaines, dont le prétraitement a été, soit amantadine, soit placebo, soit abstention. Aucune variation significative n'a été trouvée en fonction du prétraitement.

B - Rôle de la posologie :

Schwab avait signalé qu'élever la posologie au dessus de 200 mg n'améliorait pas notablement les résultats.

Parkes a étudié l'action de la posologie à 100, 300 et 500 mg par 24 heures.

a) - Résultats subjectifs

Préférence des patients	100	200	500
Meilleure période	4	23	10
Moins bonne	24	9	10

b) - Etude objective de la variation moyenne des performances

L'analyse de l'étude objective permet de retenir :

	Variation entre les doses
Gène fonctionnelle	0,05
Aspect, tremblement, rigidité dextérité	NS
Tests fonctionnels	$p<0,05$

Ainsi pour la gêne fonctionnelle et les tests fonctionnels les résultats varient significativement en fonction de la posologie.

c) - Amélioration en pourcentage selon les doses

mg/24 heures	100	200	300	500
% d'amélioration	12 %	18 %	26 %	28 %

d) - Variation avec le sel d'amantadine :

Fungfeld ne note pas de différence entre le chlorhydrate d'amantadine, le sulfate d'amantadine, le citrate d'amantadine.

C - Amantadine et anti-cholinergiques à action centrale

Le travail de référence est celui de Forsmann. Chez 10 malades les atropiniques sont retirés : 1 malade n'est pas modifié mais 9 sont détériorés dont 3 gravement. Puis l'amantadine est donnée seule.

Résultats comparés sous amantadine et sous atropiniques :

Mieux 8	Inchangé 2

Puis l'amantagine est associée aux atropiniques

Mieux 2	Inchangé 7	Détérioré 1

Ainsi :

- l'amantadine est plus efficace que les atropiniques,

- l'association amantadine + atropiniques ne semble pas meilleure que l'amantadine seule,

Cependant la plupart des auteurs conservent les atropiniques en raison du risque lors du retrait de ceux-ci,

D - Amantadine et L-Dopa

1°)-Les rapports de l'amantadine et de la L-Dopa ont été très étudiés.

Plusieurs questions peuvent être posées :

- Quelle est l'efficacité comparée des deux drogues ?

- Dans quelle mesure une amélioration par l'amantadine permet-elle de prévoir une amélioration par la L - Dopa ?

- Quel est l'intérêt d'une association amantadine + Dopa.

1 - Comparaison de l'action de l'amantadine et de la Dopa

Barbeau mesure le pourcentage d'amélioration sur des malades issus de deux séries différentes étudiées suivant des critères semblables.

% d'amélioration	Amantadine sur 54 malades	Dopa sur 100 malades
0 - 20 %	51 %	19 %
20 - 50 %	41 %	14 %
50 - 80 %	7	62 %
80- 100 %		12 %

Van Mannen observe les résultats suivants :

	Nbre de malades	Qualité de l'amélioration			
		0	Discrète	Modérée	Très bon
L - Dopa	27	5	6	7	9
Amantadine	43	18	13	12	0

D'autre part sur 14 malades traités antérieurement par l'amantadine, un meilleur résultat a été obtenu par Dopa dans 10 cas sur 14.

Walker dans un essai utilisant la Dopa à la dose maxima tolérée (DMT) compare les résultats obtenus antérieurement par l'amantadine sur les mêmes malades en essai ouvert.

a) - Sur les signes fonctionnels :

La Dopa est significativement plus efficace que l'amantadine (habillage, hygiène, nourriture, parole).

b) - Elle entraîne une amélioration significative du tremblement et des mouvements associés.

c) - Sur une évaluation quantitative de la fonction neurologique en 42 points 13 furent améliorés soit :

- la force de la poignée
- la vitesse de la marche
- la coordination des pieds
- la marche en tandem...

d) - Sur 19 activités journalières simulées, 5 furent améliorées :

- ouverture de l'enveloppe,
- cuillère,
- couteau,

- utilisation d'un sifflet
- épingle de sureté

e) - Sur le total, 23 % d'amélioration sont données par Dopa et 6 % par amantadine.

De ces trois résultats, il ressort que la Dopa a une action plus fréquente et plus forte que l'amantadine.

2 - Amantadine et prévision d'une réactivité à la L - Dopa

- Schwab a pensé qu'une action favorable à l'amantadine était un indice d'une réaction favorable à la Dopa. En effet, sur 12 malades qui ont pris par la suite de la Dopa, les 9 qui avaient été améliorées par l'amantadine l'ont été par la Dopa, 2 non améliorés par amantadine ne l'ont pas été par la Dopa et, un faiblement amélioré par l'amantadine l'a été par la Dopa.

- Barbeau, ne partage pas cette opinion, il a observé des améliorations sous Dopa chez les malades insensibles à l'amantadine.

- Pour Reveno (10 malades résistants à la Dopa pour intolérance ou résultats médiocres) l'amantadine n'a pas entraîné de résultats spectaculaires, mais les patients ont préféré conserver l'amantadine qui leur assurait un confort meilleur.

- Van Mannen observe dans une série de 43 patients que sur 5 patients n'ayant pas répondu à l'amantadine, 4 n'ont pas répondu à la Dopa 1 a faiblement répondu à la Dopa.

3 - L'association amantadine L - Dopa

a) - Etude de la littérature

Aucune considération théorique sur la synergie amantadine-L-Dopa ne sera abordée dans ce chapitre purement clinique.

L'étude de l'amélioration d'un parkinsonien déjà traité par l'amantadine ou la dopa par l'association amantadine + L - Dopa peut être résolue de deux manières différentes :

- chez des malades déjà traités par l'amantadine, quelle est l'amélioration apportée par la Dopa ?

- chez des malades traités par la L-Dopa, quelle est l'amélioration apportée par l'amantadine ? Cette deuxième voie n'est pas très simple. L'ensemble des parkinsoniens traités par la L - Dopa est peu homogène et nous verrons par la suite comment les différents auteurs ont essayé de résoudre les difficultés.

a) - Prétraitement par l'amantadine, - Intérêt de l'apport de la Dopa

Dans cet essai la Dopa est la variable, elle seule logiquement aurait besoin d'être donnée en aveugle.

1 - Travail de Godwin-Austen

Chez 12 parkinsoniens le prétraitement par l'amantadine remontait à 3 - 6 mois. Les doses variaient de 200 - 500 mg. L'auteur s'est assuré que l'effet thérapeutique était stable et le syndrome parkinsonien peu évolutif. L'amélioration sous amantadine avait été discrète pour 5 patients et modérée pour 7. Il avait été vérifié que les malades pouvaient supporter 3 g de Dopa. Les patients avaient 4 semaines de Dopa, 4 semaines de placebo.

La Dopa a été donnée en 4 prises journalières d'1 g.

- Résultats :

	Perf.	Trembl.	Rigidité	Dextérité	Total
avant traitement					63
Amantadine					49,4
ADopa 2 sem.	+ 3,5	1,4	0 1,5	1,8	+41,2
ADopa 4 sem.	+ 6,7	0 2,8	1,10	1,1	+37,8
A + placebo	1,4	1,5	0,6	0,4	45,5

Les résultats marqués de + sont significatifs à 1 %

Les résultats marqués de 0 sont significatifs à 5 %

Donc la Dopa modifie significativement les parkinsoniens prétraités par amantadine.

2 - Travail de Parkes

40 parkinsoniens initialement traités par l'amantadine a des doses variables (DMT) sont traités dans un second temps par l'association amantadine + Dopa.

La comparaison des scores au 3e mois d'amantadine et au troisième mois de l'association permet de dresser le tableau suivant :

Total général	$p<0,01$
Gêne fonctionnelle	$p<0,01$
Tremblement	$p<0,01$
Rigidité	$p<0,01$
Akinésie	$p<0,01$

Enfin afin de voir si l'amantadine était toujours utile 3 malades recoivent en double aveugle du placebo à la place de l'amantadine; l'effet fut l'aggragation de la symptomatologie au bout de 6 à 8 heures.

- Conclusion de ces 2 travaux :

L'adjonction de Dopa à des parkinsoniens prétraités par l'amantadine modifie significativement le bilan.

Cependant sur 3/3 des malades le retrait de l'amantadine entraîne une aggravation.

b) · Etude de l'action de l'amantadine chez des parkinsoniens déjà traités par la Dopa

1 - Première possibilité

Le traitement par Dopa est satisfaisant. De combien peut-on diminuer la Dopa après l'adjonction d'amantadine ?

Travail de Scotti :

Chez 7 patients traités par la Dopa (DMT) depuis 5 - 11 mois les auteurs s'assurent qu'une diminution fait réapparaître la symptomatologie. L'amantadine est donnée à 200 mg par 24 heures. La Dopa est diminuée de 0,05 g au 4e, 7e et 10e jours si une augmentation de la symptomatologie n'apparaît pas.

Résultats

Deux patients purent diminuer leur dose (de 4 g à 3 g) et (de 3 g à 1,5 g) et l'effet fut conservé pendant 1 mois, et 1 fut éliminé pour raison psychiatrique.

4 patients s'aggravent à la première réduction et reviennent à la thérapeutique antérieure en conservant l'amantadine; 2 notèrent une disparition des faiblesses qu'ils observaient dans l'après midi.

Travail de Millac

32 maladies de Parkinson chez lesquelles les anti-parkinsoniens usuels sont le plus souvent arrêtés, reçoivent, en double aveugle, soit de l'amantadine (200 - 400 mg par jour) soit placébo. Au bout de 3 semaines, la Dopa est donnée jusqu'à la DMT. L'auteur étudie la dose maximum tolérée de la Dopa dans les deux groupes :

	Nombre de patients	Dopa
Amantadine + Dopa	16	3,76 ± 1,09
Placebo + Dopa	11	3,55 ± 1,32

Les deux doses ne diffèrent pas significativement. Par ailleurs l'auteur observe que l'amélioration de la maladie de Parkinson (jugée sur l'interrogatoire, l'examen clinique, manipulation et marche chronométrée) fut la même dans les deux groupes. Enfin la Dopa fut interrompue chez 4 malades, en raison de son intolérance et n'apporta aucune amélioration chez un malade.

A partir d'observation faite sur 15 malades, Barbeau constate que l'amantadine permet une réduction des doses de l'ordre de 250 à 500mg et que chez les malades traités par la L-Dopa associé à un inhibiteur de la Dopa, de carboxylase, La réduction de la dose de Dopa serait de 100 mg.

La conclusion de ces trois travaux pourrait être la suivante :

1 - La dose moyenne de L - Dopa n'est pas significativement différente que les malades aient ou non de l'amantadine.

2 - Cependant il est possible que l'amantadine permette de réduire les doses (Barbeau) peut être dans certains cas particuliers (Scotti).

2 - Deuxième possibilité :

Le traitement par la Dopa n'est pas pleinement efficace, quel sera l'amélioration apportée par l'adjonction d'amantadine ?

Travail de Hunter

13 patients qui avaient de l'amantadine ou de l'atropine prescrit lors d'un essai antérieur. On leur donne la DMT de Dopa. Puis on leur donne en plus soit placebo, soit A - 100, soit A - 200. Les traitements sont randomisés pour répartir l'erreur due à l'accentuation de l'effet de Dopa avec le temps.

Résultats

	Bénéfice A sur Pl 100	Bénéfice A-200 sur Pl	Bénéfice A 200 - A 100
Signes physiques	0,7 ± 0,8	1,0 ± 0,9	0,3 ± 0,9
Signes fonctionnels	0,1 ± 0,4 0,6 ± 1,2	-0,2 ± 0,5 0,8 ± 1,3	-0,1 ± 0,5 0,2 ± 1,3

Aucun résultat n'est significatif.

Il n'y a donc pas d'amélioration significative par des doses d'amantadine de 100 ou 200 mg.

Subjectivement 12 malades sur 13 attribuent l'amélioration à la seule L - Dopa et 1 sur 13 attribue l'amélioration à l'association placébo + Dopa.

Travail de Godwin-Austen

Chez 12 parkinsoniens, la L - Dopa est donnée depuis 8 mois associée à des atropiniques. L'amélioration avait été majeure dans 2 cas, modérée dans 9 et faible une fois, mais tous conservent une gêne mineure subjective et objective (score 44).

L'amantadine est donnée à 100 mg/24 h pendant 3 jours, puis 200 mg/24 h pendant 4 jours. Le placebo est donné pendant une semaine.

1 - Résultats objectifs :

	Perf.	Trembl.	Rigidité	Dextérité	Total
Dopa	17,9	1,8	4,3	6,1	30,1
Dopa. + A	+ 0,0	+0,1	+0,0	+0,5	+0,6
Dopa. + Pl	+ 0,5	+0,3	-0,6	+0,9	+1,1

Il n'y a donc pas de différence significative entre placebo et amantadine chez les malades prétraités par Dopa.

2 - Résultats subjectifs :

Un malade qui prenait de la Dopa à la dose de 1 g en 4 prises et qui avait une amélioration pendant les 4 heures suivant chaque prise, a vu cette amélioration se réduire à 90 minutes.

Un patient qui avait de la Dopa à la dose de 750 mg en raison d'intolérance importante s'est vu radicalement transformé après amantadine.

Travail de Barbeau

Chez 8 malades incomplètement guéris par la Dopa, l'amantadine entraîne une amélioration chez 7 d'entre eux.

Chez le 8e, on note une accentuation des mouvements anormaux et des signes cholinergiques.

Travail de Reveno

Chez 13 malades traités par la Dopa l'adjonction d'amantadine entraîne les résultats suivants :

- 11 restent inchangés
- 2 s'améliorent
- 1 est transformé et demande de cesser la Dopa.

Travail de Walker

Chez les malades à la DMT de Dopa auxquels sont donnés en double aveugle de façon croisée amantadine et placebo :

- aucun des signes fonctionnels n'est significativement amélioré, mais tous les scores sont plus bas. Leur total est significativement inférieur.

- parmi les signes physiques, le tremblement et la marche sont améliorés;

- dans les tests fonctionnels l'association fut meilleure pour siffler, couper et ouvrir la porte.

De ces travaux étudiant l'apport de l'amantadine chez des malades incomplètement guéris par la Dopa on peut conclure :

La variation de la moyenne des performances est très peu différente de celle du placebo; seul Walker trouve des résultats partiels significatifs.

Cependant l'étude des cas individuels de ces différents travaux montre des faits importants. 1 patient de Dogwin-Austen, 7 des 8 patients de Barbeau, 1 de Reveno ont tiré d'importants bénéfices de l'amantadine alors qu'ils étaient déjà sous Dopa. Ainsi on ne peut se contenter d'étudier les patients sous Dopa comme un ensemble homogène. C'est dans cette optique que l'amantadine peut avoir un rôle thérapeutique important.

c) - Conclusion sur l'association amantadine-L-Dopa

Des précédents travaux il ressort un certain nombre de points.

La L-Dopa est certainement plus active sur un ensemble de parkinsonniens non sélectionnés que l'amantadine.

Une réactivité à l'amantadine est un bon indice mais non absolu d'une bonne réactivité à la Dopa.

Chez des parkinsoniens traités par la Dopa, l'amantadine ne permet qu'une faible et inconstante réduction des doses, cependant elle donne un certain confort au malade qui préfère la garder (phénomène qui n'a pas été testé en double aveugle).

Est-ce à dire que l'amantadine n'a pas d'intérêt alors qu'existe un antiparkinsonien aussi énergique que la L-Dopa ?

Un certain nombre d'éléments permet de penser le contraire.

1 - la rapidité d'action est très différente,

2 - Les effets secondaires n'ont pas de commune mesure, comme nous le verrons dans le chapitre IV.

3 - Surtout on ne peut plus considérer le groupe de Parkinsoniens traités à la Dopa comme homogène : la réaction des parkinsoniens au début du traitement par la L - Dopa est variable, on peut distinguer :

a) - Les parkinsoniens s'améliorant et supportant à des doses usuelles, la L - Dopa, ce sont ceux qui ont été testés dans la plupart des études antérieurement citées. L'amantadine n'a qu'une action d'appoint minime ou absente.

b) - Les parkinsoniens supportant mal la Dopa et contraints d'en rester à une posologie basse. Chez ceux-ci aucune étude de l'action de l'amantadine n'a été faite.

c) - Les parkinsoniens non améliorés par la Dopa. Nous avons vu que ceux-ci réagiraient moins bien à l'amantadine.

De plus en plus actuellement on s'aperçoit que l'efficacité de la Dopa varie dans le temps :

1 - Il semble qu'un certain nombre de parkinsoniens jusque là bien compensés par la Dopa, au bout de quelques dizaines de mois, voient la symptomatologie réapparaître. Il semblerait que cette aggravation ne soit pas en rapport avec l'évolution spontanée de la maladie.

2 - Au bout d'une certaine durée du traitement, il semble qu'apparaissent des mouvements anormaux, des accès d'hypertonie et d'akinésie selon une rythmicité assez variable, mais constante chez un individu.

Nous essaierons de préciser l'action de l'amantadine dans ces deux circonstances.

2°) - Travail personnel :

- Action de l'amantadine chez des parkinsoniens améliorés de façon transitoire par la L - dopa

Chez certains parkinsoniens l'amélioration entraînée par le traitement par la L - Dopa est transitoire. Au bout de quelque temps, le bénéfice apporté par une dose initialement jugée optimale de L - Dopa diminue (Holzer J. 1972, Rondot P, 1972).

L'augmentation des doses de L-Dopa n'arrive pasà faire retrouver l'amélioration optimale de plus elle est rapidement limitée par l'apparition d'effets secondaires gênants. Nous avons voulu savoir si l'amantadine pouvait améliorer la conditinn de ces malades qui se présentent comme des échecs partiels secondaires du traitement par la L - Dopa.

Le traitement antérieur restant inchangé, chaque malade était traité pendant quinze jours par 3 gélules de 100 mg d'amantadine. Les résultats de ce traitement étaient comparés à ceux d'un traitement par un placebo de présentation identique, de même durée.

L'ordre d'administration de ces deux traitements était randomisé et ignoré du prescripteur évaluateur. Les deux traitements étaient séparés par un intervalle de 7 jours. Cinq examens étaient pratiqués par le même médecin : examen initial, après le premier traitement, après un premier arrêt thérapeutique de 7 jours, après le deuxième traitement et après un arrêt thérapeutique de 7 jours. Pendant l'essai tous les malades conservaient leur ancien traitement par la L - Dopa et par les médications atropiniques.

- MATERIEL ET METHODE

Nous avons pratiqué une étude sur 10 patients atteints de maladie de Parkinson dont l'origine était 9 fois une affection dégénérative et une fois une encéphalite. Il y avait 8 hommes et 2 femmes. L'âge moyen était de 63,7 ans et les extrêmes étaient 45 et 82 ans.

Le début de la maladie remontait à une dizaine d'années pour 7 malades, à deux ans pour 2 malades et pour un à plus de vingt ans. Le temps qui séparait le début du traitement par la L Dopa et le début de la diminution de son efficacité était de 11,4 mois en moyenne avec des écarts de 22 à 6 mois. Cette diminution durait depuis 10,3 mois en moyenne avec des écarts de 21 à 3 mois quand l'essai thérapeutique a été entrepris.

La dose de L - Dopa maximum supportée a été en moyenne de 4,6 grammes avec des écarts de 3 à 7 grammes. En raison de l'apparition de troubles digestifs (6 fois) et de mouvements anormaux (4 fois), la posologie moyenne n'était plus, lors de l'essai thérapeutique, que de 3,4 grammes avec des écarts de 1,5 à 5 grammes.

Lors de l'essai nous avons laissé le traitement par la L - Dopa inchangé, nous n'avons pas modifié les thérapeutiques associées par les atropiniques. Un malade prenait aussi un traitement par un inhibiteur de la Dopa décarboxylase.

La gravité moyenne des syndromes parkinsoniens appréciée sur une échelle de 1 à 3 était de 1,6. La gravité moyenne du syndrome parkinsonien n'a pas évolué au cours de l'étude puisque nous n'avons pas trouvé la différence significative entre les moyennes des scores obtenus aux différents examens pratiqués chez les patients non traités au début, au milieu, et à la fin de l'essai.

L'examen comportait plusieurs appréciations : d'abord l'examinateur cotait de 0 à 3 six items (rigidité, tremblement, dépendance, dysbasie, amimie, déséquilibre). Puis il chronométrait 3 épreuves (pliage, écriture, lever et marche). Il appréciait de façon qualitative les modifications du sommeil, de la salivation, de la sudation et de la dysarthrie. Il recherchait les éventuels effets secondaires. Enfin, il notait l'opinion du patient et éventuellement de son entourage, sur son état (échelle en cinq points : état identique, un peu mieux ou moins bien, état beaucoup mieux ou moins bien).

- RESULTATS

1 - Appréciations globales de l'efficacité de l'amantadine :

Dans ce chapitre, on essaiera de préciser, à partir des résultats de l'essai, si l'amantadine a un effet thérapeutique sur le groupe des malades étudiés et comment se répartit cet effet thérapeutique.

a) - Appréciations globales subjectives du malade

L'appréciation subjective du malade pour chaque traitement était cotée de - 2 à + 2. On peut dresser le tableau suivant :

N° du malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amandatine	+2	-1	+1	+1	+1	+1	0	+1	-1	-1
Placebo	+1	-2	-1	-1	-1	+2	+1	1	2	2

Comparaison des moyennes de chacun des deux groupes :

En utilisant la méthode des séries appariées et le test de Student on s'aperçoit que la moyenne n'est pas en faveur de l'Amantadine, mais que la différence d'appréciation de l'action de l'amantadine et du placebo n'est pas significative.

Répartition de l'appréciation subjective des patients :

On peut présenter les mêmes résultats de façon différente :

Traitement Type d'appréciat.	Bp mieux	mieux	identique	moins b.	Bp moins bien
Amantadine	1	5	1	3	0
Placebo	3	3	0	3	1

b) - Appréciation globale subjective de l'entourage du malade

Les mêmes questions ont été posées à l'entourage du malade. On peut proposer les tableaux suivants :

N° du malade	1	3	4	5	6	8	9
Amantadine	2	1	1	1	1	1	-1
Placebo	1	0	0	-2	1	1	1

Dans 3 cas l'avis de l'entourage n'a pas pu être enregistré.

En utilisant la méthode des séries appariées on obtient une moyenne faible en faveur de l'amantadine et les résultats ne sont pas significatifs.

Discussion de ces résultats

Parmi les variables qui aboutissent au jugement du patient ou de son entourage sur l'effet du traitement on peut isoler : l'effet du traitement sur la symptomatologie propre de la maladie traitée, les effets secondaires gênants les effets secondaires favorables.

L'étude des effets secondaires nous montrera que 3 de nos malades (n° 2,9,10) ont eu des effets secondaires suffisamment importants pour leur faire avoir une opinion globale défavorable sur le traitement par l'Amantadine. On peut penser que la posologie proposée était un peu forte.

c) - Jugement subjectif de l'examinateur

L'examinateur a essayé, après chaque essai et avant le décodage du double aveugle, de préciser quelle était la position respective de l'amantadine et du placebo.

On peut dresser le tableau suivant :

N° du malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jugement de l'examinateur	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+

+ vrai - faux

La différence est significative à P<0,05. Parmi les critères qui permettent de rapporter un effet thérapeutique à un traitement réel ou à un placébo peuvent intervenir la connaissance des effets secondaires ce qui dans notre étude a été certainement le cas pour les malades n° 2,9 et 10. Ceci doit rendre compte de la significativité des résultats de ce mode d'appréciation.

d) - Appréciation globale "objective" de l'effet de l'Amantadine

Nous avons réuni ici la somme des 6 items de l'examen cotés de 0 - 3 dont le maximum est 18 et des résultats des épreuves chronométrées appréciées dans une échelle de 0 à 4, soit un total général de 22. On peut ainsi dresser le tableau suivant :

N° du malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amantadine	5	1	5	0	5	1	1	8	6	6
Placebo	6	3	10	1	15	2	0	10	5	4

Comparaison de la moyenne des deux groupes :

en appliquant la méthode des séries appariées, pour les petits échantillons en utilisant le test de Student, on trouve une différence significative P<0;10 entre les scores sous placebo et ceux sous amantadine.

En comparant la moyenne des scores obtenus aux examens sans traitement et les moyennes des scores sous amantadine on observe une différence significative à $P < 0,10$. La même comparaison avec le placebo ne montre pas de différence significative bien que la différence se fasse en faveur du placebo.

Répartition des différences des scores d'appréciation globale objective sous amantadine et sous placebo.

Nous avons réparti les scores suivant leur importance.

Appréciation qualitative	très bien	Bien	Discret	Aggravé
Score	+ 10	+ 5, + 2	+ 1	- 1 ; - 2
Nbre de mal.	1	3	3	3

Analyse de ces différents cas :

Le malade dont le score s'est amélioré de 10 points entre Amantadine et placebo (cas n° 5) était un parkinsonien qui présentait de plus un syndrome de Pickwick. Il était grabataire. L'amantadine a considérablement amélioré sa condition.

Parmi les malades bien améliorés le premier cas n° 3 qui a eu un score amélioré de + 5 était un patient dont l'activité était considérablement réduite par une rigidité axiale importante et un tremblement des deux membres supérieurs. Le traitement par l'amantadine l'a considérablement amélioré.

Les trois cas aggravés (n° 7, 9, 10) sous amantadine sont des malades qui ont présenté des effets secondaires gênants. On ne retrouve pas ici le cas n° 3 qui avait eu une appréciation défavorable sur le traitement par l'amantadine. Cette patiente dont nous reparlerons avait présenté des troubles digestifs qui, importants au début, ne l'avaient pas empêché de prendre son traitement d'avoir un score amélioré sous amantadine.

2 - Action sur les signes physiques

a) - Appréciation sur les modifications de l'ensemble des signes physiques

Notre étude permet un jugement sur l'évolution de l'ensemble des signes physiques. Après traitement placebo et après amantadine le tableau suivant peut être proposé :

N° du malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amantadine	3	1	5	0	4	1	1	7	4	5
Placebo	4	2	9	1	3	1	0	8	1	3

Comparaison des moyennes des deux groupes

En appliquant la méthode des séries appariées pour les petits échantillons, on obtient une différence importante entre les moyennes des scores sous placébo et sous amantadine. Mais au test de Student, la différence n'est pas significative.

En comparant la moyenne des scores de l'examen physique des sujets non traités à celle des sujets traités par le placebo et par l'amantadine on observe dans les deux cas une différence significative à $P < 0,05$ pour le placebo, ce qui témoigne d'un effet placebo et à $P < 0,01$ pour l'amantadine.

Répartition des différences de score d'appréciatinn des signes physiques sous amantadine et sous placebo

On peut présenter les résultats du tableau précédent de façon différente :

	Amélioration import.	Amélioration discrète	Inchangé	Détérioré
Différence des scores	+ 4 + 5	+ 1	0	-1; -2; -3
Nombre de malades	2	4	1	3

Cette amélioration est importante pour deux malades (n° 5 et n° 3) dont nous avons déjà parlé.

Trois malades présentent un score aggravé sous amantadine. De ceux-ci nous avons déjà parlé plus haut. Il est peu raisonnable de penser que c'est par une action pharmacologique directe que l'Amantadine a diminué le score de ces malades; c'est vraisemblablement la déception du malade devant les effets secondaires importants qui ont retenti sur la condition physique de ces derniers.

On ne peut exclure, à l'inverse, que l'amélioration du score observée dans les autres cas ne doive pas en partie à une certaine action euphorisante du produit.

b) - Analyse de la variation de chacun des items de l'examen physique

Aucune action statistique de l'amantadine sur la rigidité, ni sur le tremblement n'a pu être mise en évidence.

La marche et l'équilibre et l'autonomie ont été souvent amélioré de façon parallèle. Aucune action statistique n'a pu être démontrée sur l'ensemble du groupe traité. Mais nous avons observé trois améliorations spectaculaires de malades présentant d'importants troubles de la marche (n° 4,5 et 8). Il nous semble que là se trouve un aspect important de l'activité de l'amantadine dans ce groupe de malade.

Le malade n° 4 présentait d'importants troubles de la marche qui étaient à peine possible en raison d'une akinésie et d'une rigidité axiale importantes et de nombreux piétinements lors de toute tentative de marche. Ces troubles survenaient avec un horaire régulier dans la journée. Lors de l'essai, seul le traitement par l'amantadine a permis une diminution importante de cette dysbasie : les piétinements ont presque disparu, et la marche a été possible pendant presque toute la journée.

Le malade n° 5 présentait une abasie complète : soutenu par des aides, lors de la station debout, il fléchissait ses deux membres inférieurs et ne pouvait réaliser les mouvements habituels de la marche, malgré une force musculaire segmentaire normale. Pendant l'essai, seul le traitement par l'amantadine lui a permis de faire quelques pas et notamment le tour de la chaise aux épreuves chronométrées.

Le malade n° 8 présentait un tableau caractéristique d'astasie abasie trépidante. Au bout de trois à quatre pas d'une marche très guindée il se bloquait : en dépit de quelques piétinements ne pouvait repartir, et finalement posait un genou sur le sol et arrivait alors à faire quelques pas pour s'arrêter à nouveau quelques metres plus loin. L'amantadine a réduit ses blocages et sa gene à la marche de façon très nette.

3 - Appréciation de l'action de l'amantadine sur les tests chronométrés

Le temps de pliage en utilisant la méthode des couples appariés n'a pas varié de façon significative. La moyenne montre cependant une différence en faveur de l'amantadine.

La mesure du temps mis par le sujet pour se lever de sa chaise et à en faire le tour a une moyenne significativement ($p < 0,05$) plus faible sous amantadine que sous placebo. Il en est de même pour l'écriture qui est accélérée sous amantadine de façon significative ($p < 0,10$)

Nous avons associé les trois tests chronométrés, en affectant au coefficient 2 le pliage et l'écriture afin que les écarts entre les chiffres extrêmes soient de même grandeur.

On peut ainsi proposer le tableau suivant :

Tests chronométrés	Résultats
Pliage	NS
Lever et Marche	$p < 0,05$
Ecriture	$p < 0,10$
Total	$p < 0,10$

En comparant la moyenne des résultats obtenus aux examens pratiqués lorsque le sujet n'était pas traité et lorsque celui-ci était traité par l'amantadine on observe une différence significative à $p < 0,10$. La même comparaison avec le placebo montre une différence en défaveur du placebo qui n'est cependant pas significative.

4 - Appréciations qualitative sur les modifications du sommeil, de la sudation, de la dysarthrie et de la thymie.

Dans notre série de malades nous n'avons constaté qu'une seule fois avec l'amantadine une difficulté d'endormissement (cas n° 9) et une seule fois (cas n° 5) une amélioration nette de la dysarthrie. La transpiration n'a pas été modifiée.

La thymie n'a pas été modifiée. Cependant nous avons observé des troubles psychiques que nous relaterons dans le paragraphe suivant :

5 - Effets secondaires gênants

a) - Une intolérance gastrique a été constatée chezle malade n° 2 Cette malade avait déjà eu une intolérance gastrique transitoire à la L - Dopa lors de l'instauration de ce traitement. Lors du premier traitement de l'essai il lui a été conseillé d'atteindre en trois jours la posologie de 3 comprimés par jour. Au 4e jour, elle présente des nausées et des vomissements qu'elle attribue au traitement. Elle interrompt le traitement deux jours. Il lui a été

conseillé par téléphone de reprendre encore plus progressivement le traitement. Elle l'a fait et a ressenti à nouveau quelques nausées. Le deuxième traitement qui était le placebo a été prescrit avec la même progression, et n'a pas entraîné de troubles gastriques.

b) - Les troubles psychiques ont été fréquents dans ce groupe de malades. Une sensation d'énervement a été notée dans trois observations (cas n° 2 9 et 10). Les sujets se plaignaient en outre d'hyper excitabilité, et d'une difficulté de concentration. Le malade n° 9 grand éthylique, décrivait de plus des accès de contractions musculaires très brèves et répétées, accompagnés d'une sensation de décharge électrique au niveau des deux membres inférieurs survenant principalement la nuit. Ces phénomènes ne sont apparus pendant l'essai que lors du traitement par l'amantadine et sont réapparus ultérieurement lors du traitement ouvert par l'amantadine.

c) - Action de l'amantadine sur les fluctuations de l'effet de la L - Dopa

Il est de constatation courante qu'au bout d'un certain temps de traitement par la L - Dopa, certains parkinsoniens ne sont améliorés que pendant un horaire précis. Deux malades de notre essai étaient dans ce cas.

Le malade n° 1 ne pouvait se lever de son fauteuil et marcher seul qu'entre 10 h et 12 h. Le traitement initial par placebo lui a permis de se lever et de marcher toute la journée, lors de la semaine sans traitement, cette amélioration bien que plus discrète s'est maintenue. Le deuxième traitement par l'amantadine a amélioré encore plus le patient qui disait alors avoir récupéré les fonctions qu'il avait lors du maximum d'amélioration sous L - Dopa.

Le malade n° 4 présentait un tremblement et une dysbasie, que nous avons décrite plus haut, qui ne cédait que de 11 à 15 heures et de 17 à 21 heures Son traitement était composé de 4 prises, à 9, 13, 16 et 21 heures de L Dopa associée à un inhibiteur de la Dopa décarboxylase. Au cours de l'essai, sans

rien modifier au traitement antérieur, seule l'amantadine a entraîné une amélioration sur les troubles de la marche, et à un moindre degré sur le tremblement qui cédait pendant une beaucoup plus grande partie de la journée. Cette amélioration ne s'est pas produite avec le traitement par le placebo.

Chez le malade n° 6 des accès de mouvements saccadés des mains, survenant une demi heure après la prise de la L - Dopa n'ont pas varié au cours de l'essai.

d) - Mouvements anormaux :

Plusieurs malades de notre essai présentaient des mouvements anormaux. Le malade n° 3 présentait des accès de dyskinésie bucco-faciale avec roulement des yeux et crispation respiratoire. Il n'y a pas eu de modification de la symptomatologie de ces mouvements anormaux et de leur fréquence lors des différentes phases de l'essai;

Le malade n° 6 présentait des machonnements une attitude dystonique de la tête et des syncénésies de la tête et du cou lors des mouvements des mains nécessitant une certaine attention. Pendant l'essai seul le traitement par l'amantadine a réduit la fréquence des machonnements et l'importance de la dystonie et des syncinésies. De plus ce malade présentait une demi-heure après l'ingestion de L - Dopa des mouvements saccadés des mains. Ceux-ci n'ont pas été modifié lors de l'essai.

Le malade n° 7 présentait des machonnements et des mouvements de flexion de faible amplitude de la tête et du cou. Au deuxième traitement par l'amantadine elle a noté une diminution de ses mouvements anormaux.

Le malade n° 10 présentait des mouvements de protractions de la langue. Le traitement par l'amantadine en a augmenté la fréquence.

Le malade n° 8 présentait une dyskinésie bucco-linguale qui s'est accentuée pendant le traitement par l'amantadine.

Ainsi chez cinq malades qui présentaient sous L-Dopa des mouvements anormaux survenant sans périodicité nette, l'amantadine n'a eu que des

effets discrets, tantôt les accentuant (2 fois), tantôt les réduisant (2 fois). Une fois elle ne les a pas modifiés.

e) - Enfin il importe de signaler une aggravation brutale de la symptomatologie d'une maladie de Parkinson déjà sévère lors de l'interruption de l'amantadine (n° 3).

- DISCUSSION ET CONCLUSION

Au terme de ce travail nous pouvons affirmer que l'amantadine a un effet favorable discret chez les parkinsoniens présentant un échec partiel secondaire à la L - Dopa.

En considérant la variation de la performance moyenne de la même population de dix parkinsoniens traités en double aveugle par l'amantadine, ou par le placebo on constate pour l'appréciation globale "objective" une différence à la limite de la significative $p < 0,10$. Certains tests chronométrés diffèrent à $p < 0,05$. L'action sur les signes physiques semble nette, bien que non significative.

Nous avons observé chez certains malades qui présentaient de très importants troubles de la marche une amélioration très notable sans le seul traitement par l'amantadine.

Trois fois nous avons observé des troubles psychiques nets. Ceux-ci nous semblent être dû à la posologie un peu élevée d'amantadine, chez ces malades déjà traités par la L - Dopa. Une fois la condition du malade s'est détériorée de façon importante à l'arrêt de l'amantadine.

L'action de l'amantadine sur les effets secondaires induits par une posologie constante de L - Dopa est plus difficile à préciser. Il semble qu'elle puisse dans certains cas étaler dans le temps l'action de la L - Dopa lorsque celle-ci survient avec des horaires fixes. Quant à l'action sur les mouvements anormaux de la L - Dopa, tantôt elle les aggrave, tantôt elle les fait diminuer.

PLACE DE L'AMANTADINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

Au terme de cette étude nous allons essayer de préciser la place que peut raisonnablement prendre cette drogue dans le traitement de la maladie de Parkinson. Nous allons pour ce faire adopter une attitude pratique et considérer l'effet de l'Amantadine sur trois groupes de malades : les parkinsonniens non traités et les parkinsoniens insuffisamment améliorés soit par les drogues atropiniques, soit par la L - Dopa.

1 - ACTION DE L'AMANTADINE SUR UNE MALADIE DE PARKINSON NON TRAITEE

Il ne semble pas exister de Parkinsonien qui ne puisse espérer une amélioration d'un traitement par l'amantadine. Le terrain ne semble pas avoir d'importance (cf. plus haut p.29) et la gravité de la symptomatologie non plus (cf. plus haut p30).

On peut espérer améliorer tous les symptômes de la maladie de Parkinson mais les troubles de la marche nous ont semblé une indication particulièrement favorable. Il ne semble pas exister d'effets secondaires très gênants, seule une comitialité doit inciter à une surveillance électroencéphalographique (cf Ch. IV). La possibilité de la survenue de phénomènes d'excitation (cf Ch. IV) rend prudente l'augmentation progressive de la posologie afin d'arriver à la dose optimale de l'ordre de 300 mg par 24 heures.

Le résultat thérapeutique peut être espéré en deux à cinq jours. A cette date, plusieurs éventualités sont possibles.

La symptomatologie est suffisamment améliorée; il peut se produire un fléchissement d'activité précoce et en général partiel, survenant dans les premières semaines du traitement ou encore un fléchissement tardif L'augmentation de la posologie serait dans ce cas sans effet favorable (cf. p 58).

Ailleurs la symptomatologie est peu ou pas améliorée. C'est le cas pour un tiers des malades (cf. p 71). Cependant des améliorations retardées progressives ont été observées (cf. p. 72).

Enfin l'amélioration peut n'être que partielle. Un traitement par la L - Dopa est dans ces cas d'une utilisé démontrée (cf. p. 60).

II - MALADIE DE PARKINSON INSUFFISAMMENT AMELIOREE PAR LES MEDICATIONS ATROPINIQUES

Le problème est très voisin de celui traité au chapitre précédent. Dans la plupart des essais que nous avons rapportés, les deux groupes de malades étaient confondus. L'action de l'amantadine a été prouvée dans ces travaux.

Un travail a été fait, comparant chez des mêmes malades l'action de l'amantadine et des atropiniques, et démontrant une meilleure action de l'amantadine (cf. p 59).

Ainsi un parkinsonien insuffisamment traité par les médications atropiniques peut espérer un résultat thérapeutique du remplacement de son ancien traitement par l'amantadine ou de l'association des deux drogues.

III - MALADIE DE PARKINSON INSUFFISAMMENT AMELIOREE PAR LA L-DOPA

Il est en effet illusoire de rechercher un effet thérapeutique de l'amantadine chez des malades déjà fortement améliorés par la L -Dopa. Tous les effets pratiqués dans ce sens n'ont apporté aucun résultat positif (cf. p.60).

De même les essais qui ont comparé l'action de l'amantadine seule et de la L -Dopa seule ont montré la plus forte activité de cette dernière drogue (cf. p.60).

Cependant la L - Dopa ne représente malheureusement pas le traitement parfait de la maladie de Parkinson. En quoi l'amantadine comble-t-elle certaines insuffisance de la L - Dopa ?

La lenteur de l'action thérapeutique de la L - Dopa ne se retrouve pas avec l'amantadine (cf. p 5). Les échecs primaires de la L - Dopa ne sont pas constamment insensibles à l'amantadine (cf. p. 56). Les échecs partiels secondaires de la L - Dopa peuvent être améliorés par l'amantadine (cf. p56).

Quant à l'action de l'amantadine sur les fluctuations d'effets et sur les mouvements anormaux induits par la L - Dopa, il semble qu'il y ait là un sujet de recherche intéressant.

oOo

CHAPITRE III

ACTION PSYCHOSTIMULANTE DE L'AMANTADINE

ACTION PSYCHOSTIMULANTE DE L'AMANTADINE

A - Etude pharmacologique

I - Mise en évidence d'une action psychostimulante

II - Etude du mécanisme de l'action psychostimulante :

1 - Recherche de structures nécessaires à cette action

2 - Etude pharmaco-biochimique,

III - Discussion

IV - Conclusion

B - Etude clinique

I - Généralités

II - Amantadine et coma barbiturique

III - Amantadine et coma hépatique

IV - Amantadine et troubles de la vigilance dus à une lésion focalisée de l'encéphale,

V - Amantadine chez les déments :

1 - Action spectaculaire

2 - Action modérée mais certaine

3 - Action discutable

4 - Discussion

VI - Discussion et conclusion,

ACTION PSYCHOSTIMULANTE DE L'AMANTADINE

La littérature concernant l'action psychostimulante de l'amantadine est réduite. Cependant cette action n'est pas passée totalement inaperçue puisque certaines constatations expérimentales ou cliniques en rapport avec cette action ont déjà été rapportées.

L'augmentation de l'activité motrice de la souris retrouvée par la plupart des auteurs (cf. supra p. 9) et l'activation de l'électroencéphalogramme du rat (cf. supra p. 9) sont des arguments qui peuvent faire penser à une telle action.

De plus chez certains parkinsoniens dont l'EEG était ralenti, on a observé fréquemment une activation du tracé (Fungfeld 1970, Forsmann 1972).

Nous avons même constaté de façon répétée une amélioration parfois importante de malades présentant des troubles extra-pyramidaux et des troubles de la vigilance qui nous a amené à poursuivre une étude plus approfondie de l'action de l'amantadine dans ce domaine.

Nous avons mené, une étude pharmacologique de cette action et démontré dans un premier temps un effet éveillant. Dans un second temps nous avons analysé son mécanisme d'action. Parallèlement une recherche des effets cliniques de l'amantadine a été effectuée chez un certain nombre de malades présentant des troubles de la vigilance d'origine variée.

A - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

I - MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTION EVEILLANTE DE L'AMANTADINE

Nous avons essayé de préciser l'action de l'amantadine sur le sommeil physiologique et sur les réactions d'éveil du rat, puis nous avons étudié l'action de l'amantadine sur les effets des barbituriques.

- METHODES

1 - Action sur le sommeil physiologique du rat :

Nous avons utilisé 4 rats mâles de souche Wistar de 250 - 300 g. Deux électrodes en fil d'argent dont l'extrémité sphérique reposait dans une cuvette creusée à la partie antérieure de la coute vranienne, recueillaient l'activité électrique du néocortex antérieur. Deux électrodes bipolaires faites à partir de fil de cuivre torsadé dont la résistance variait de 40 à 68 kilo-ohms étaient placées dans le néo striatum et la substance réticulée mésencéphalique (d'après l'atlas de D. Albe Fessard, respectivement antériorité 8,2 latéralité 2,5 - hauteur 7 et 1,4 - 1,5 et 3). Deux électrodes étaient placées dans les muscles de la nuque afin d'enregistrer le myogramme.

Les enregistrements ont été pratiqués après habituation des animaux à l'appareillage (environ 6 séances). Avant chaque enregistrement le rat reposait une heure dans une enceinte d'enregistrement. Toue les enregistrements ont été faits par la même personne et à la même heure de l'après midi. Les enregistrements étaient séparés de 8 à 15 jours. L'amantadine était solubilisée en milieu légèrement acide (pH 4). L'amantadine a été édministrée en injection intrapéritonéale aux doses de 3, 10 et 30 mg/Kg. Ces injections et celles de soluté isotonique de Na Cl ont été réparties de façon à annuler un éventuel effet dû à la chronologie des injections. Chaque enregistrement durait trois heures.

2 - Action sur les réactions d'éveil :

Trois fois au cours de chaque enregistrement on a étudié la réaction au claquement des mains. Après les trois claquements on étudiait la réaction à la stimulation de la réticulée par un courant intermittent de 100 hertz ai-

d'impulsion de 0,2 ms appliqué pendant deux secondes et de voltage constant, d'abord, 0,5 volt puis en augmentant de 0,5 volt à chaque stimulation jusqu'à 2,5 volts. Chacune des stimulations auditives ou électriques était pratiqué après 30 à 40 secondes de sommeil lent.

3 - Antagonisme par l'amantadine de l'inhibition du réflexe de redressement induit par le barbital

Le barbital a été choisi car son catabolisme ne fait pas intervenir les fonctions hépatiques.

Nous avons utilisé des souris blanches de souche NMRI. Le barbital était injecté à la dose de 350 mg/kg/IP. L'amantadine était injectée 15 à 20 minutes plus tard à la dose de 10, 30 ou 100 mg/kg en intra péritonéal. Les témoins ont reçu du Na Cl isotonique. A chaque manipulation 4 lots de six souris étaient ainsi traitées. Six manipulations en tout ont été pratiquées. Chaque souris était mise sur le dos toutes les cinq minutes. On considérait qu'il existait une inhibition du réflexe de redressement si la souris restait dans cette position plus de 15 secondes.

4 - Antagonisme de l'action hypnotique due au mébubarbital :

Nous avons utilisé 3 rats mâles de souche Wistar de poids compris entre 200 et 300 grammes.

Des électrodes corticales, symétriques, frontales et occipitales ainsi que des électrodes musculaires, ont été mis en place sur chaque rat. Le rat était habitué au matériel d'enregistrement par six passages préalables.

Le mébubarbital était injecté à la dose de 50 mg/kg en injection intra-péritonéale (0,5 ml) vingt minutes après (30 mg/kg et 100 mg/kg) et l'amantadine et soluté isotonique de Na Cl étaient injectés par la même voie (entre 0,3 et 0,5 ml). Les enregistrements étaient espacés de 15 jours. L'ordre des injections était agencé de façon à annuler un effet dû à la chronologie des traitements.

Chaque enregistrement durait trois heures et était fait par le même expérimentateur au même moment de l'après-midi.

- RESULTATS

1 - L'amantadine réduit le temps de sommeil spontané du rat. Cet effet dépend de la dose d'amantadine administrée. Entre 3 et 30 mg/kg/IP la relation temps de sommeil/logarithme de la dose d'amantadine est une droite. Lors de l'injection de 30 mg IP d'amantadine l'animal ne dort pas pendant les trois heures que dure l'enregistrement. (voir page suivante)

Temps de sommeil moyen lors de l'enregistrement de la 30e à la 120 e minutes après injection d'amantadine :

Témoins	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
42,5 $\pm$10,0	41,0 $\pm$ 11,9 (*)	15,5 $\pm$ 13,7 (+)	0 $\pm$ 0

Les résultats sont exprimés en pour cent du temps d'enregistrement plus ou moins écart type.

(*) non significatifs par rapport au témoin en utilisant le test de Student,

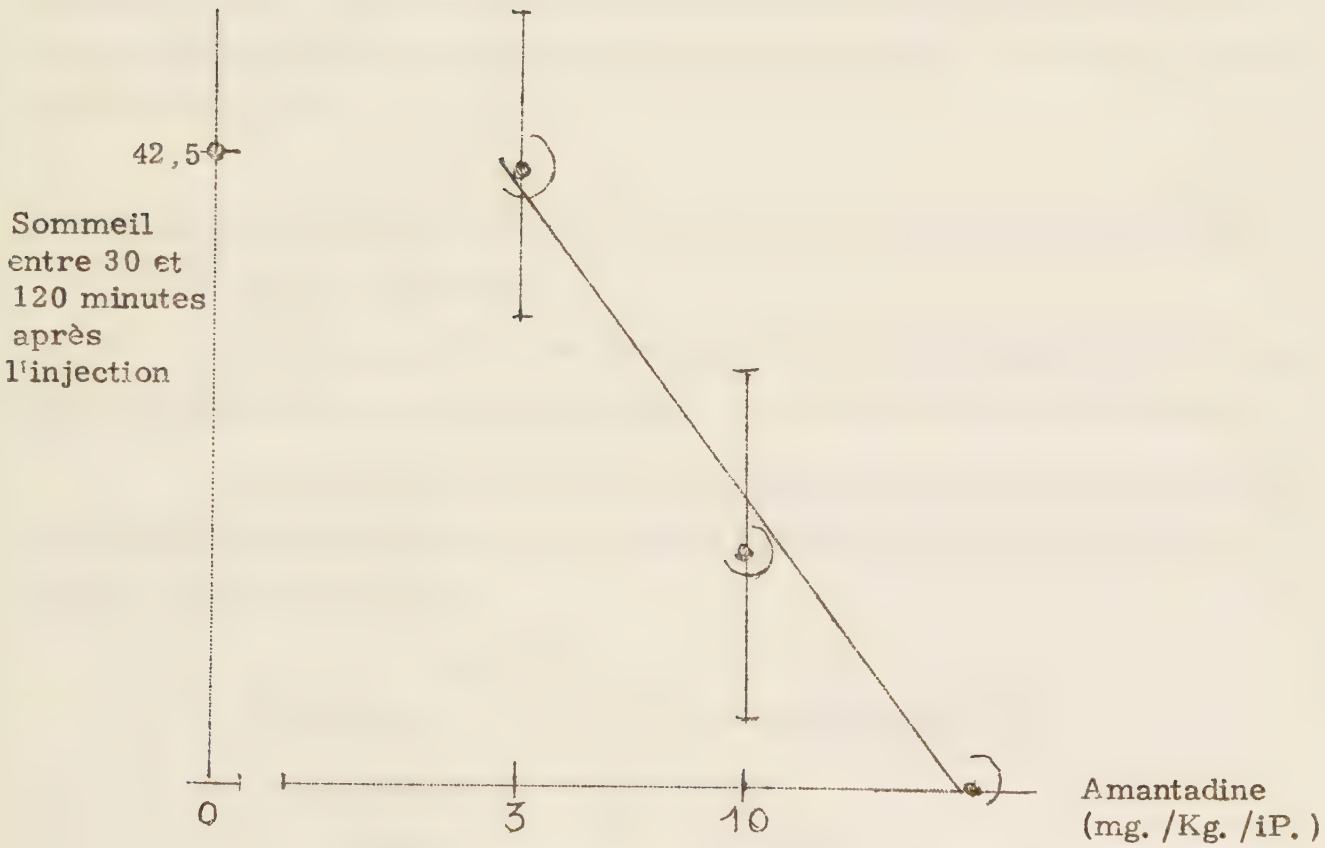
(+) $P < 0,001$ par rapport au témoin

L'analyse des tracés permet de tirer d'autres renseignements.

Il n'a pas été constaté de sommeil paradoxal au cours des enregistrements pratiqués après injection d'amantadine. Les périodes de sommeil profond nous ont paru plus courtes après traitement par l'amantadine. Lors du traitement par 10 mg/kg/IP l'amantadine il existe de nombreuses périodes courtes d'endormissement non suivie de passage en sommeil profond.

L'enregistrement de la substance réticulée et du néostratium a montré des modifications parallèles aux modifications corticales. Jamais il

Pourcentage du temps de sommeil après injection de l'amantadine.



n'a été noté de dissociation entre le comportement et le profil électroencéphalographique.

II - ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES REACTIONS D'EVEIL

Il ne nous a malheureusement pas été possible de tirer des conclusions de la durée de l'éveil induite par les claquements ou par les stimulations électriques, ni du seuil électrique nécessaire pour obtenir cet éveil. Ces paramètres varient au cours de l'enregistrement et nous ont semblé dépendre de l'état de l'animal, non seulement dans les dizaines de secondes qui l'ont précédé mais aussi de l'état de vigilance qu'il présentait dans les minutes avant le stimulus; enfin d'enregistrement l'animal est beaucoup moins sensible qu'au début.

III - ANTAGONISME DE L'INHIBITION DU REFLEXE DE REDRESSEMENT INDUIT PAR LE BARBITAL

Cet antagonisme existe les temps d'inhibitions sont significativement ($P < 0,05$) plus court après traitement par 30 mg et 100 mg /kg d'amantadine.

Temps moyen de l'inhibition du réflexe de redressement induit par le Barbital 350 mg/kg/IP après traitement curatif par l'amantadine IP injectée entre 10 et 25' après.

Témoins	168 minutes $\pm$ 21,5
Amantadine	
10 mg/kg	135 min $\pm$ 18
30 mg/kg	117 min $\pm$ 17,5 *
100 mg/kg	103 min $\pm$ 16,7 *

* Résultat différent significativement à $P < 0,05$ du temps du témoin.

IV - ANTAGONISME DE L'ACTION HYPNOTIQUE INDUITE PAR LE MEBU BARBITAL

Cet antagonisme existe, les temps de sommeil profond induit par le mébubarbital sont significativement plus brefs après 30 mg/kg/IP d'amantadine P 0,05 et après 100 mg/kg 0,05 P 0,10

Temps de sommeil induit par le Nembutal après traitement par l'amantadine.

Témoins	30 mg/kg	100 mg/kg
100,3 ± 29,0	17,3 ± 14,3 *	30,6 ± 29,4 *

Les résultats sont donnés en minutes en sommeil profond électroencéphalographique comptées entre la 30e et la 150e minute après l'injection d'amantadine.

* D'après le test t de student : $0,10 < P < 0,05$ en supposant à priori les variances identiques.

- DISCUSSION

Notre étude de l'électroencéphalogramme spontané du rat a été perturbé par les 7 à 8 stimulations auditives ou électriques que nous avons imposées à l'animal. Ceci explique le faible pourcentage de sommeil paradoxal que nous avons pu observer lors de l'enregistrement des rats témoins et l'absence de ce sommeil aux faibles doses d'amantadine. De même ces stimulations ont sans doute accru l'impression de morcellement du tracé et de difficulté à l'endormissement des rats traités par des doses moyennes d'amantadine. Il n'en reste pas moins que les mêmes stimulations ayant été imposées à chaque enregistrement la comparaison du temps de sommeil reste légitime. D'autre part les difficultés à l'endormissement observées à 10 mg/kg ont le plus souvent empêché de faire ces stimulations, le rat ne faisant pas de passage en sommeil profond. L'action éveillante de l'amantadine semble clairement démontrée.

L'inhibition du réflexe de comportement est plus un test d'anesthésie générale que de sommeil. Quoi qu'il en soit l'antagonisme de cette inhibition peut témoigner d'une activité psychostimulante de l'amantadine. Le Barbital a été choisi en raison de l'absence de catabolisme hépatique. Ainsi ce n'est pas par un seul effet métabolique hépatique que l'amantadine possède une action éveillante.

L'amantadine à de très fortes doses antagonise l'action hypnotique au mébubarbital. On ne peut éliminer une éventuelle participation hépatique dans cet antagonisme.

oOo

II - ETUDE DU MECANISME DE L'ACTION PSYCHOSTIMULANTE DE L'AMANTADINE

Notre étude avait plusieurs buts. Le premier était de préciser quelles étaient les structures impliquées dans l'action éveillante de l'amantadine. Le second était de voir quelle était l'interprétation pharmacologique que l'on pouvait donner à cette action.

Nous avons alors étudié le comportement et l'activité électroencéphalographique soit après des lésions par électrocoagulation après repérage stéréotaxique de diverses structures du cerveau du rat, soit après administration de divers agents pharmacologiques; soit en couplant les deux méthodes.

- RECHERCHE DES STRUCTURES NECESSAIRES A L'ACTIVITE EVEILLANTE DE L'AMANTADINE

L'importance de la substance réticulée mésencéphalique dans l'origine des réactions d'éveil a été prouvée depuis plusieurs dizaines d'années par de nombreux auteurs (Morruzi, 1949, French 1952, Bonvallet 1954).

Plus récemment chez le rat il a été individualisé au niveau du tronc cérébral et du mésencéphale des centres et des voies catécholaminergiques.

Il a été ainsi décrit un faisceau dopaminergique nigro-strié et des faisceaux noradrénérgiques prenant leur origine à divers niveaux du tronc cérébral et à destinée télencéphalique, ceux-ci étant décrit comme ventral et dorsal (Fuxe 1965, Ungersted 1971), un faisceau intermédiaire a été rapporté (Maeda 1972).

La destruction par électrocoagulation du 1/3 rostral du locus coeruleus (Petit Jean 1970,) et du faisceau dorsal noradrénergiques (Jones 1969), entraîne un sommeil comportemental et électroencéphalographique. La destruction de la substance noire n'entraîne qu'un comportement de sommeil (une akinésie) alors que l'électroencéphalogramme est peu perturbé (Jones 1969).

Ces données nous ont amené à étudier l'action de l'amantadine après lésions de ces faisceaux noradrénergiques et après lésions de l'ensemble des voies catécholaminergiques.

A - Effets de lésions bilatérales de la substance réticulée ponto-mésencéphalique.

Technique :

Nous avons lésé des rats mâles de souche Wistar de poids variable entre 200 et 300 grammes.

Les lésions ont été faites d'après les coordonnées de l'atlas de D. Albe-Fessart :

Antériorité : 3,2 Latéralité : 1,5 Hauteur : 4

C'est à ce niveau que passent les voies catécholaminergiques ascendantes localisées d'après l'atlas de Koenig 1963 (Ungersted 1971).

L'intensité et le temps de passage du courant de lésion a été soit pour des lésions de petite taille de 2 milliampère 10 secondes, soit pour des lésions de grosse taille de 15 milliampères 15 secondes. Un examen histologique systématique contrôlant ultérieurement la taille et la position de la lésion (cf. schéma).

Après l'opération le rat était enregistré le troisième, le sixième le dixième et le treizième jour. Les enregistrements avaient lieu l'après-midi et duraient de trois à six heures.

Lorsque cela semblait utile, on donnait par gavage de l'eau sucrée au rat.

L'amantadine était donnée par voie intra péritonéale à la dose de 50 mg/kg. Le volume injecté ne dépassait jamais 2 ml.

- RESULTATS

1 - Rats présentant des lésions de petite taille

Ces expériences ont porté sur 2 rats. Chacun a reçu lors de la première et de la deuxième semaine un traitement par amantadine 50 mg/kg/IP et par sérum physiologique.

	Activation corticale et mouvements	Ondes lentes et repos
Amantadine	100 %	0 %
Na Cl isotonique	59 %	41 %

2 - Rats présentant des lésions de forte taille :

Ces expériences ont porté sur 4 rats.

L'enregistrement a eulieu au 4e et au 7e jour après la lésion.

Chez les animaux témoins, nous avons observé un aspect électroencéphalographique qui souvent ne correspondait pas au comportement de l'animal, ni à l'enregistrement électro myographiqne.

Un électrocorticogramme fait d'ondes lentes de grande amplitude a été observé pendant 90 % de l'enregistrement. Cet aspect correspondait à une absence de mouvement pendant 50 % de l'enregistrement. Pendant 40 % de l'enregistrement, on observait des mouvements associés à un électrocorticogramme fait d'ondes de grande amplitude, lentes, parfois surchargées d'éléments plus rapides. Enfin pendant 10 % du tracé on observait des mouvements et un électrocorticogramme fait d'ondes rapides et de faible amplitude correspondant à de l'éveil classique.

Chez les animaux traités par l'amantadine 50 mg/kg/IP, le comportement et l'aspect électroencéphalographiques était constamment différent. L'animal était agité pendant tout l'enregistrement. L'électrocorticogramme était fait d'ondes rapides de faible amplitude correspondant à un EEG d'éveil.

	Ondes lentes repos	Ondes lentes mouvements	EEG activé mouvements
Témoins	50 %	40 %	10 %
Amantadine	0 %	0 %	100 %

B - Effets de double lésion bilatérale de la substance réticulée mésencéphalique et de l'aire de Tsai

Devant la persistance de l'effet éveillant de l'amantadine après lésion de la substance réticulée mésencéphalique au niveau présumé où passent les voies noradrénergiques ascendantes, et afin d'éliminer une éventuelle action due à l'intermédiaire du système nigrostrié dopaminergique, nous avons associé aux précédentes lésions, une destruction de l'aire de Tsai où passe le faisceau dopaminergique nigro-strié (Poirier L.J. 1965, Ungersted 1971). Des lésions à ce seul niveau entraînent chez le rat une catalepsie (Etevenon et coll. 1972).

Technique :

La méthode utilisée fut la même que la précédente. Cependant les rats choisis furent d'un poids supérieur : entre 300 et 400 grammes.

Seules des lésions importantes de la substance réticulée mésencéphalique ont été pratiquées (15 mA, 15 secondes).

Pour atteindre le faisceau dopaminergique une lésion de l'aire de Tsai était faite aux coordonnées suivantes : (antériorité 3,5; latéralité : 0,3; Hauteur 2,3). Ce fut toujours des lésions importantes (10 mA, 10 secondes) le contrôle histologique fut systématique (cf. schéma).

- RESULTAT

Les résultats portent sur 2 rats. Ils ont été étudiés au 4e et au 7e jour après la lésion.

Avant l'enregistrement, les tests habituels de catalepsie suivant la méthode de Simon P. et coll (1969) ont été pratiqués. Les deux rats ont montré un comportement cataleptique évident aux tests des piliers, des barres parallèles de la grille et du beschère.

Lors de l'enregistrement les résultats ont été identiques pour les deux rats :

EEG comportem.	ondes lentes	Ondes lentes Repos	Ondes lentes mouvement	Activation EEG mouvement
Témoin	100 %	100 %	0 %	0 %
amantadine 50 mg/kg/IP	0 %	0 %	0 %	100 %

C - Action de l'amantadine sur le rat mésodiencéphalique :

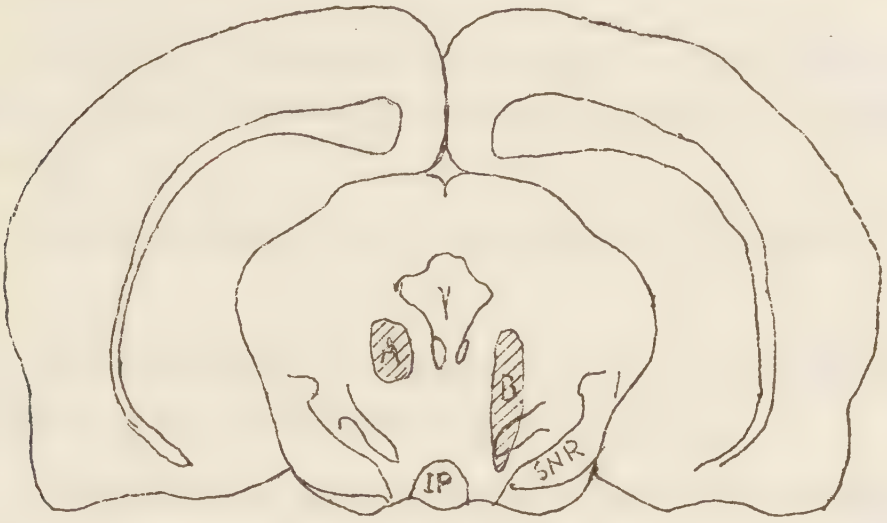
Une section de l'encéphale du chat à un niveau passant par le tiers postérieur du thalamus, la région sous thalamique adjacente et l'hypothalamus postérieur, aboutissant ventralement au niveau des tubercules mammillaires est appelée par différents auteurs une section méso-diencéphalique (White 1959; Hiebel et Bonvallet, 1954).

Pour ces auteurs, cette section est la section laplus postérieure qui antagonise l'effet éveillant cortical des catécholamines.

De plus l'ésérine qui possède un effet éveillantcortical voit cette action antagonisée par une telle section (White, 1959).

Enfin essayer l'action de l'amantadine sur ur modèle équivalent nous avons tenté de réaliser un rat méso-diencéphalique.

Lésions de la substance réticulée mésencéphalique et de l'aire de Tsai

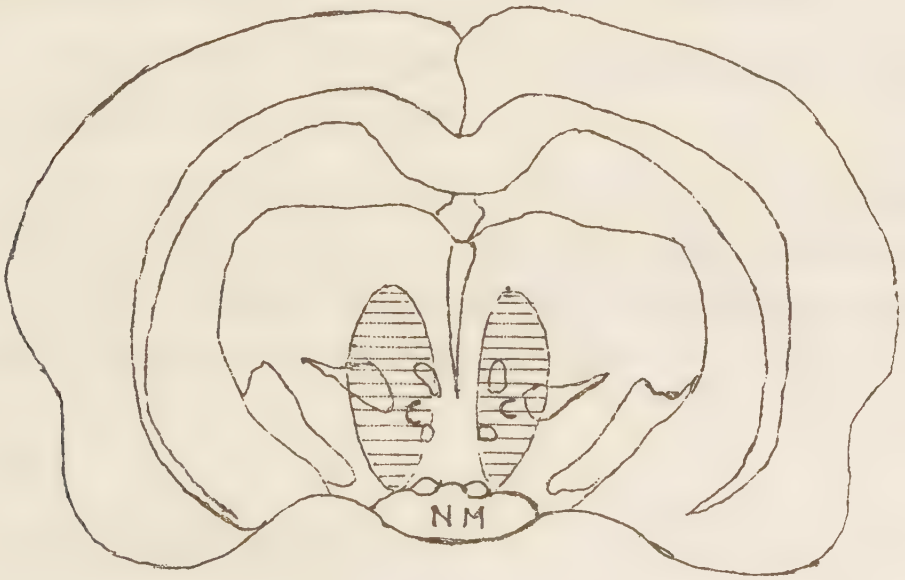


A) lésion de la formation réticulée mésencéphalique

B) double lésion FRM et aire de Tsai

Ces lésions s'étendent de l'antériorité 3 à 3,8.

Lésions mésodiencéphaliques



C) lésions du rat mésodiencéphaliques.

Elles s'étendent d'une antériorité de 4 à 5.

Réalisation du rat mésodiencéphalique

Technique :

Nous avons utilisé des rats mâles de souche wistar dont le poids important en raison du traumatisme opératoire à venir, variait entre 300 et 400 grammes.

Une première série de rats a été lésée bilatéralement au niveau suivant :

Antériorité de 4,2 - Latéralité de 1,5 : ces lésions étaient étagées en hauteur à des coordonnées de 2,5; 4 et 5,5.

L'intensité de chaque courant de lésion était très forte (15 mA, 10 secondes).

Le contrôle histologique a été systématique.

Trois rats ont été retenues dans cette série.

Nous avons fait une autre série de rats avec des lésions de même antériorité 4,2 et de même hauteur mais de latéralité de 0,75 et 2,25. Chaque électrocoagulation était moins intense : 2 mA, 10 secondes.

Le contrôle histologique a été systématique (cf. schéma). Quatre rats ont été retenus dans cette série.

Les enregistrements ont été faits dans les deux semaines qui ont suivi la lésion, à raison de deux par semaine. Quatre rats ont survécu deux semaines et trois seulement une semaine. Les enregistrements duraient de 3 à 6 heures et ont toujours eu lieu l'après-midi.

RESULTATS

1 - Comportement spontané :

Ces lésions furent extrêmement traumatisantes puisque la moitié des rats ne survécurent pas 24 heures après l'opération.

Passé ce délai, le comportement des animaux fut identique. Le rat est pelotonné en boule dans un coin de sa cage. Il est akinétique, ne bougeant ni spontanément ni lors de stimulation modérée. Il faut le stimuler vigoureusement pour obtenir quelques mouvements de fuite. Dans la plupart des cas, il ne se nourrit pas et il importe de le gaver.

Les animaux étaient tous cataleptiques lorsqu'on les soumettaient aux tests précédemment décrits.

L'enregistrement électroencéphalographique met en évidence, comme précédemment, une dissociation entre le tracé électrocorticographique et l'activité musculaire jugée sur le comportement et sur l'électromyogramme.

Les tableaux suivants résument les résultats de ces observations.

2 - Comportement après diverses drogues (voir tableaux pages suivantes)

1) - Action de l'amphétamine 6 mg/kg/1cc/IP (1)

L'amphétamine à des doses n'entraîne pratiquement aucune activation du tracé pattern electeoencéphalographique qui persiste en ondes lentes parfois discrètement surchargées d'éléments plus rapides.

Le comportement moteur est cependant modifié : on observe une activité musculaire qui ne se traduit pas sur le tracé cortical par une activation.

2) - Action de l'ésérine 0,3 mg/kg 1 cc/IP

L'ésérine qui entraîne chez les rats témoins une activation corticale n'entraîne pas la disparition des ondes lentes qui persistent surchargées parfois d'ondes plus rapides.

L'activité musculaire semble plus importante et fréquemment l'électromyogramme est peu ample et réduit à une simple ligne.

Ainsi l'ensemble de ces constatations : tracé hypersynchrone spontané non activé par l'ésérine et par l'amphétamine - permet de rappro-

(1) - Il s'agit de d-l amphétamine.

ce modèle expérimental du chat mésodiencéphalique étudié par White, 1958.

3) - Action de l'amantadine 50 mg/kg

L'amantadine entraîne une activation permanente du tracé électroencéphalographique identique à celle déjà observée avec cette drogue.

Cette activation s'accompagne d'une augmentation très importante de l'activité musculaire.

- Rats - Mésodiencéphaliques, répartition des aspects électroencéphalographiques et comportementaux après divers traitements :

EEG comportement	Ondes lentes	Ondes lentes repos	Ondes lentes mouvement	Activation corticale
Témoins	93	64,2	28,8	7
16 enregistrements	3,37	6,86		
Ésérine 0,3 mg/kg/IP	99	77	22	1
2 enregistrements	1	16,62		
d-l Amphétamine 6 mg/kg/IP	89	32	57	11
7 enregistrements	11,02	11,62		
Amantadine 50 mg/kg/IP	6,3	0,5	5,8	Mouv. Repos 77,2 16
6 enregistrements	2,65	0,5	2,63	11,25 9,05

Les résultats sont exprimés en pourcentage du temps passé dans les différents états. Le chiffre en bas à droite indique l'écart type à la moyenne.

- Analyse statistique des différences constatées dans le tableau précédent :

	% ondes lentes			% d'ondes lentes associée à un repos musculaire		
	témoins	Esérine	Amphétami.	Témoins	Esérine	Amphétamin.
Esérine 0,3 mg/kg IP	NS 0,61			NS 0,62		
Amphéta. 6mg/kg IP	NS 0,46	NS 0,46		P<0,02 2,52	P<0,10 1,88	
Amantad. 50 mg/kg IP	P<0,001 15,26	P<0,001 19,19	P<0,001 6,87	P<0,001 5,71	P<0,001 10,10	P<0,05 2,54

Le chiffre en bas et à droite correspond à la valeur du t de Student. Les effectifs sont marqués dans le tableau précédent. Dans chaque comparaison, on a supposé à priori que les variances des 2 groupes étaient identiques.

D - Effets de la lésion d'autres structures encéphaliques

- Lésions étendues du thalamus :

Nous avons pratiqué des lésions étendues du thalamus de 2 rats. Les lésions étaient situées aux coordonnées suivantes : Latéralité 1, 5 - Hauteur : 5, Antériorité : 6, 5, 5, 5 et 4, 5.

Chaque électrocoagulation était importante (10 mA, 20 secondes). L'examen histologique a été systématique.

Après ces lésions, les rats n'ont jamais été cataleptiques. Ils bougeaient peu dans leur cage, pouvaient boire seuls mais le gavage fut nécessaire. Pendant toute la durée de l'enregistrement, on recueillait des ondes lentes.

Deux enregistrements ont été faits la première semaine.

L'amantadine a entraîné un éveil cortical et comportemental. L'amphétamine (6mg/kg/IP) a entraîné un éveil comportemental sans activation électroencéphalographique. Deux enregistrements ont été pratiqués la seconde semaine. L'amphétamine a alors entraîné une activation électroencéphalographique et comportementale semblable à celle de l'amantadine. Nous verrons plus loin l'interprétation donnée à ce résultat.

2 - Lésions étendues de la tête du noyau caudé

Chez le rat, l'ensemble noyau caudé putamen a une forme sphérique massive située assez antérieurement prolongée par une extrémité postéro-latérale beaucoup plus mince.

Nous avons détruit la majeure partie de la tête de cet ensemble. Un examen histologique a été pratiqué.

Après cette lésion, les rats sont akinétiques, le gavage est nécessaire.

L'enregistrement montre un tracé électroencéphalographique hypersynchrone. Il n'y a pas de mouvement.

4 jours après cette lésion, l'amantadine 50 mg/kg/IP conserve son action activatrice électroencéphalographique et comportementale.

3 - Autres lésions :

Des lésions thalamiques de petite taille, des lésions de la substance réticulée unilatérale ont été faites.

Aucune de ces lésions n'ont diminué l'action comportementale et encéphalographique de l'amantadine.

2 - ETUDE PHARMACO-BIOCHIMIQUE

Nous avons étudié l'action comportementale et électroencéphalographique de l'amantadine après divers pré-traitements.

A - Amantadine et drogues interférant avec le système catécholaminergique :

1 - Etude de l'action d'un prétraitement par l'alpha méthylparatyrosine (AMT)

Il a été montré que la DL alpha méthyl paratyrosine, et surtout la L alpha méthyl paratyrosine entraînée après une injection unique une diminution importante des catécholamines cérébrales et qu'après injections répétées le taux des catécholamines cérébrales est infime et que de très faibles taux de dérivés alpha méthylés sont retrouvés dans le cerveau (Spector, S. 1965).

De plus il a été montré que le prétraitement unique (Weisman H. 1965) et chronique (10 mg/kg/IP toutes les trois heures pendant 24 heures) (Dominic 1969) fait disparaître les effets comportementaux de l'amphétamine et que l'injection de 200 mg/kg/IP 6 heures auparavant chez le rat antagonise l'éveil électrique et comportemental observé après amphétamine (Jouvet M. 1972).

Nous avons étudié qu'l était l'effet d'un tel prétraitement sur l'action psycho stimulante de l'amantadine.

Technique :

On a enregistré comme précédemmentl'activité encéphalographique de rats mâles de souche wistar et de poids de 150 à 200 mg habitués aux enregistrements.

Divers prétraitements ont été pratiqués.

- l'injection unique de 50 mg/Kg (2 rats) et de 250 mg/kg (2 rats) de d-lα méthylparatyrosine (méthyl ester) faite 3 heures avant l'injection d'amantadine 50 mg/kg/IP.

- injections répétées de 100 mg/kg/IP d'AMT faites 12 heures, 9 heures, 6 heures et 3 heures avant l'administration d'amantadine 50 mg/kg IP (2 rats). Après ce même prétraitement, on a aussi donné l'amphétamine 6 mg/kg/IP (2 rats).

- RESULTATS

Quel qu'ait été le prétraitement, l'amantadine a toujours eu une action éveillante manifeste sur le comportement et sur le tracé cortical.

L'amphétamine 6 mg/kg/IP lorsqu'elle a été donnée n'a pas entraîné d'activation comportementale ni électroencéphalographique.

- Effet du prétraitement par l'alpha méthyl paratyrosine sur le sommeil du rat, après amantadine ou amphétamine.

Prétraitement	d-l AMT 50 mg/kg 3 h avant	d-l AMT 250 mg/kg 3 h avant	d-l AMT 100 mg/kg 12h - 9h-6h-3h av.
Témoins	100 %	100 %	100 %
Amantadine (50mg/Kg/IP)	0 %	0 %	0 %
d-l Amphétamine (6 mg/kg/IP)			100 %

Les chiffres expriment le pourcentage de comportement de sommeil associé à un EEG fait d'ondes lentes observé de la 30e à la 150e minute après l'injection de l'amantadine, de l'amphétamine ou du sérum physiologique. Cependant nous avons noté que dès quelques minutes après l'injection ip le tracé dans tous les cas prenait son aspect définitif.

2 - Effet d'un prétraitement par l'alpha méthyl dopa

Il a été montré que le traitement de l'alpha-méthyl-dopa entre 100 et 200 mg/kg par 24 h per os entraîne une augmentation de sommeil total (Dusan-Peyrethon, 1968). Ceci a été considéré par certains (Jouvet, 1972) comme un argument indirect en faveur de récepteurs noradrénergiques responsables de l'éveil.

Nous avons voulu savoir si ce prétraitement antagonisait l'activité éveillante de l'amantadine.

- Technique :

24 heures et 3 heures avant l'injection d'amantadine 50 mg/kg/IP ont donné 200 mg/kg per os d'alpha méthyl dopa (1 rat).

- RESULTAT

Le prétraitement n'a pas antagonisé l'action éveillante et comportementale et électroencéphalographique de l'amantadine.

B - Amantadine et drogues interférant avec le système cholinergique

Il est reconnu que l'atropine 5 à 10 mg/kg/IP antagonise l'activité électrocorticographique induite par l'application topique corticale d'acétylcholine, l'injection d'ésérine 0,1 - 0,3 mg/kg/IP et par l'amphétamine 5 à 6 mg/Kg/IP;

Il a été déjà démontré que l'action éveillante de l'amantadine était antagonisé par l'atropine 5 et 10 ng /kg/(cf. supra p.10).

Nous avons vérifié que l'atropine 10 mg/kg antagonisait bien l'éveil cortical induit par l'amantadine 50 mg/kg/IP chez le rat normal ou chez le rat lésé en méso diencéphalique, en thalamique ou au niveau du noyau caudé.

III - DISCUSSION

1 - Nos résultats ne nous permettent pas de conclure que l'action psychostimulante de l'amantadine passe par une libération de catécholamines comme le fait l'amphétamine. Nous avons rapporté deux séries d'expériences qui appuient cette affirmation.

Nous avons réalisé chez le rat des lésions importantes détruisant le tiers postérieur du thalamus, l'hypothalamus postérieur et de la région sous thalamique adjacente. Ces lésions avaient pour but de réaliser un modèle équivalent au chat mésodiencéphalique.

Les principales différences entre ces deux modèles sont, certes l'espèce, la durée de l'expérience qui aiguë dans un cas, est prolongée deux semaines dans l'autre. De plus l'intégrité du système pyramidel du rat mésodiencéphalique explique la différence des comportements moteurs des deux préparations.

Après une telle lésion, l'animal présente une diminution spontanée de ces mouvements, une diminution de sa réactivité aux stimulations et une absence de prise de nourriture, Cependant il n'est pas paralysé, se défend modérément lorsqu'on le manipule et déglutit lors du gavage.

Le tracé électroencéphalographique spontané est quasi constamment ralenti, cependant pendant 5 % du temps d'observation on a observé un tracé cortical désynchronisé.

Il existe une importante différence entre l'effet de l'amantadine et celui de l'amphétamine sur une telle préparation. Certes dans les deux cas on observe une activation motrice comportementale.

Mais seule l'amantadine 50 mg/kg/IP entraîne une activation constante et évidente du tracé encéphalographique fait d'ondes peu amples et de fréquence élevée.

La d-l'amphétamine 6 mg/kg/IP modifie peu le tracé électroencéphalographique qui reste ample, peu rapide, surchargé parfois d'une activité de faible amplitude et de grande fréquence. On pourra penser que l'étude d'un tracé encéphalographique d'un animal présentant des mouvements est délicate, devant faire la part d'éventuels artefacts dus aux mouvements d'électrodes mal solidarisés ou aux mouvements du fil . Sur nos tracés, rares étaient les périodes où notre animal présentait une intense activité motrice qui aurait pu prêter à confusion. De plus l'amantadine a induit chez les mêmes rats une activité motrice plus importante qui était accompagnée d'une activation électro encéphalographique caractéristique. Enfin, l'amphétamine chez les animaux normaux ou lésés au niveau du thalamus lors de la 2e semaine a en-

trainé une activation motrice et électroencéphalographique sans tracé pouvant prêter à confusion.

Chez des rats présentant des lésions étendues du thalamus nous avons observé une dissociation entre l'action de l'amantadine et celle de l'amphétamine qui n'a duré qu'une semaine. On peut penser que pendant la première semaine, l'oedème péri lésionnel ou la lésion directe de la région sous et hypo thalamique adjacente a entraîné une altération au mimumum fonctionnelle de la partie antérieure de la substance réticulé mésencéphalique, et que secondairement par régression de l'oedème ou par un éventuel "sprouting" (Jouvet 1972) cette structure a récupérée son activité.

Les résultats que nous avons observé ont été identiques au cours des quatre enregistrements faits pendant les deux semaines qui ont suivi la lésion. L'intensité des lésions explique sans doute l'absence de récupération signalée vers le 10, 12e jour par d'autres auteurs après des lésions de ce type chez le chat (Jouvet, 1972). Cependant chez trois rats qui ont survécu au 16e jour, l'enregistrement spontané a montré une augmentation du temps de mouvements associés à un tracé encéphalographique activé.

La 2e série d'expériences que nous avons pratiqué a démontré que le prétraitement par des injections importantes et répétées de d -lα méthyl paratyrosine antagonisaient totalement l'activité électro encéphalographique induite par l'amphétamine alors qu'elle ne modifiait pas l'activation induite par l'amantadine.

De ces deux séries d'expériences, nous pouvons conclure que l'amantadine 50 mg/kg/IP n'agit pas de la même façon que l'amphétamine 6 mg/kg/IP sur l'activation électroencéphalographique du rat alors que cela avait été suggéré pour son action sur les catécholamines cérébrales (cf. supra).

2 - Nous n'avons pu déterminer sur quelles structures agit directement l'amantadine. Nous pouvons seulement énumérer les structures qui ne sont

pas nécessaires à l'action activatrice comportementale et électro encéphalographique de l'amantadine : les voies catécholaminergiques ascendantes, la région hypo et sous thalamiques postérieures, la substance réticulée mésencéphalique, l'ensemble du thalamus, la tête du noyau caudé. Par ailleurs il nous a semblé mais ce fait demande confirmation que l'amantadine n'avait pas d'action activatrice directe lors de l'application sur le cortex du chat d'une solution d'amantadine à 2 %.

Si nous admettons que l'ensemble des voies spino-thalamiques a été détruites lors des diverses lésions mésencéphaliques et méso diencéphaliques, nous pouvons affirmer que l'amantadine a une action activatrice comportementale et électro encéphalographique qui se fait par un intermédiaire diencéphalo-télencéphalique et qu'elle active non pas une structure précise mais sans doute un circuit où aucune structure ne nous a semblé être indispensable à cette action.

3 - L'analyse pharmacologique de l'action de l'amantadine ne nous a pas permis de rapprocher ce corps de modèle pharmacologique usuel. Nous avons démontré que cette action n'est pas du même type que celle de l'amphétamine. On sait par ailleurs que l'existence de structures réceptrices catécholaminergiques télencéphaliques responsables de l'éveil est discutée. En effet, d'une part l'E.E.G. du chat méso-diencéphalique n'est pas activé par l'amphétamine alors que les terminales catécholaminergiques télencéphaliques sont toujours riches en catécholamines.

Mais d'autre part, l'effet éveillant de la dopa chez le chat, cerveau isolé (Mantegazzini, 1960) et la synchronisation électro encéphalographique associée à un comportement de sommeil induite par le traitement par l'alpha méthyl dopa sont des arguments indirects discutés par certains (Jouvet 1972) en faveur de telles structures.

Nous avons montré que l'alpha méthyl dopa n'antagonise pas l'action psycho stimulante de l'amantadine. Ceci peut éventuellement être interprété comme un argument indirect contre une éventuelle activation di-

recte par l'amantadine de récepteurs catécholaminergiques télencéphaliques responsables de l'éveil si tant est qu'ils existent.

L'atropine antagonise toutes les activations électroencéphalographiques induites par l'amantadine. Cependant, l'amantadine n'a pas une action superposable à celle de l'ésérine puisque seule l'amantadine conserve son action chez le rat méso diencéphalique.

Ainsi l'action psycho stimulante de l'amantadine est sur le plan pharmacologique, originale puisque elle n'est ni amphétéminique, ni sans doute catécholaminergique directe ni cholinergique bien qu'elle soit inhibée par l'atropine.

- IV - CONCLUSION

L'amantadine s'oppose au sommeil spontané du rat. Cet effet est une fonction linéaire du logarithme de la dose d'amantadine. Il débute vers 3 mg/kg/IP; à 30 mg/kg/IP l'insomnie est totale. L'amantadine, à des doses plus fortes, 30 à 100 mg/kg/IP s'oppose à l'inhibition du réflexe de redressement de la souris induit par le barbital et à l'action hypnotique du mébu-barbital.

Contraitement à ce qui a été suggéré dans la littérature pour expliquer l'action anti-parkinsonienne de l'amantadine, cet effet psychostimulant ne semble pas être dû à une libération de catécholamines. En effet nous avons démontré que l'amantadine contrairement à l'amphétamine, conserve son action psychostimulante après lésion méso-diencéphalique et blocage de la synthèse des catécholamines par l'α - méthyl tyrosine.

La persistance de l'action psycho-stimulante après des lésions de diverses structures nous incite à penser que l'amantadine agirait sur un circuit diencéphalo-télencéphalique dans lequel aucune structure ne semble jouer un rôle prédominant.

L'action psycho stimulante de l'amantadine ne se fait pas par un mécanisme catécholaminergique indirect, ni sans doute direct; bien qu'elle soit inhibée par l'atropine, cette action n'est pas de nature cholinergique.

B - ETUDE CLINIQUE

ACTION DE L'AMANTADINE SUR LES TROUBLES DE LA VIGILANCE EN PATHOLOGIE HUMAINE

I - GENERALITES

C'est la constatation fortuite d'une action thérapeutique de l'amantadine chez une malade détériorée qui présentait en plus des troubles de la vigilance qui nous a amenés à étudier de façon prospective l'action de cette drogue sur des malades présentant des troubles de la vigilance d'origine variée.

Nous avons enterpris une recherche expérimentale dont la méthodologie et les résultats ont été exposés plus haut.

Chez l'homme nous avons étudié l'action de l'amantadine sur des troubles de la vigilance d'origine variée.

Nous avons d'abord recherche des malades présentant des troubles de la vigilance d'origine toxico-métabolique, c'est ainsi que nous avons étudié l'action de l'amantadine sur les comas barbituriques et sur les encéphalopathies hépatiques. Nous nous sommes également tourné vers les troubles de la vigilance induits par une lésion focalisée de l'encéphale. Enfin nous nous sommes intéressés à l'action de l'amantadine sur des malades présentant une détérioration mentale. Nous verrons plus loin les raisons qui nous ont amenés à inclure ce groupe de malades dans ce chapitre.

Auparavant il nous a semblé important de rapporter la manière dont nous avons évalué les troubles de la vigilance.

- METHODOLOGIE

Nous n'abons pas connaissance de protocoles d'examen clinique permettant de juger de façon quantitative la vigilance. Il eut été utile de mettre

au point un protocole rigoureux avant d'étudier l'action de l'amantadine sur la vigilance, mais c'est un travail d'une autre nature. Cependant, il nous a bien fallu établir un modèle pratique d'étude des troubles de la vigilance.

Un certain nombre de notions a priori ont présidé à l'élaboration de l'examen de la vigilance.

Il nous semble qu'il existe trois niveaux assez différents auxquels le terme de vigilance peut être rapporté. Ces niveaux sont déterminés par le type de la stimulation qui parvient à l'individu.

Au niveau le plus élémentaire se trouvent les stimulations nociceptives qui menacent plus ou moins l'intégrité de l'organisme : la réaction normale à ces stimulations est le réflexe de défense.

Au deuxième niveau se trouvent les stimulations sensorielles. La réaction de l'organisme dépend du type de la stimulation; ce peut être la simple mémorisation de la stimulation par le sujet, prouvant que celle-ci a bien été enregistrée, ce peut être plus simplement une réaction d'orientation.

Au niveau supérieur les stimulations ne sont plus élémentaires mais complexes et demandent un effort de compréhension de la part du sujet, au maximum le sujet doit renoncer à une partie des stimulations qui parviennent à lui continuellement pour enregistrer la stimulation complexe qui lui est posée et pour fournir une réponse adaptée. Toute une échelle de stimulation de complexité croissante peut être utilisée pour étudier cette vigilance à un degré supérieur que l'on appelle en général concentration.

En général la vigilance d'un sujet fluctue dans la journée, et même dans une période de temps limitée, elle varie en fonction de l'intensité des stimulations qui viennent à lui être imposées. C'est pourquoi nous nous sommes efforcés dans l'appréciation clinique de la vigilance, de préciser l'état spontané du malade au cours de la journée, et de pratiquer l'examen suivant un ordre stéréotypé.

C'est ainsi que l'examen clinique de la vigilance comportait les appréciations suivantes :

1 - Description de l'état du malade, en dehors de toute stimulation et des éventuelles variations durant le nycthémère.

2 - Réaction du malade à l'arrivée de l'examinateur. Celle-ci peut être nulle ou, chez le sujet normal, une réaction d'orientation du malade qui manifeste un intérêt à la venue de l'examinateur.

3 - Réaction du malade au claquement des mains puis à l'appel de son nom. On observe normalement une réaction d'orientation vers le lieu d'où est émis le bruit.

4 - Réaction au pincement du mamelon et à la dorsi-flexion du gros orteil. Ces manoeuvres ne sont pratiquées que lorsque les épreuves précédentes sont perturbées. La réponse peut être absente, composée d'une simple grimace, parfois les gestes de défense sont ébauchés, et normalement on observe un geste coordonné qui vise à soustraire la région excitée à la stimulation douloureuse.

5 - Réponses aux ordres simples. Il était habituel de décrire la réponse à des ordres tels que : donnez-moi la main, tirer la langue... Dans certains cas on notait le nombre d'ordre simples énnoncés en même temps auquel le malade était capable de répondre sans erreur.

6 - Réponse aux ordres complexes. Lorsque cela semble possible on demande au sujet de réaliser "l'épreuve des trois papiers", avec deux, trois et parfois quatre papiers.

7 - Au cours de l'entretien on déplace à la périphérie du champ visuel du sujet un objet inhabituel (poisson rouge en celluloïde, canard en caoutchouc...) quelques secondes après avoir fait disparaître l'objet, on demandait au sujet s'il avait remarqué quelque chose.

Parfois on essayait d'évaluer les possibilités de concentration du sujet, et l'on utilisait alors d'autres tests.

8 - Les capacités de rétention des chiffres à l'endroit et à l'envers étaient étudiées et l'on notait le nombre de chiffres répétés sans erreur.

9 - Les possibilités de calcul mental étaient étudiées : d'abord on demandait de faire des additions de complexité croissante, puis des soustractions.

Nous n'avons pas utilisé des tests plus complexes (tests de Weschler, test du biffage) qui mettent en jeu d'autres facteurs que la concentration du sujet puisque dans cette étude nous nous intéressions essentiellement à l'action de l'amantadine sur les troubles importants de la vigilance et non sur les troubles plus discrets de la capacité de concentration.

Ainsi ce modèle d'examen n'avait pour but que de permettre la comparaison entre les états de vigilance d'un même sujet.

II - AMANTADINE ET INTOXICATION BARBITURIQUE

La découverte d'un antagonisme expérimental entre l'amantadine et les barbituriques nous a naturellement entraînés à tester l'action de cette drogue dans les intoxications barbituriques.

Nous avons été amenés à traiter deux malades admis pour intoxication médicamenteuse dans le département de réanimation du professeur Agrégé Margairaz à l'hôpital Ambroise Paré à Boulogne. Les malades ont été retenus parce qu'ils présentaient une intoxication sévère, sans problème somatique gravissime et que le toxique en cause était uniquement ou principalement un barbiturique.

Un examen clinique codifié et un examen électroencéphalographique ont été pratiqués avant une demi-heure après et deux heures après l'administration d'amantadine.

L'amantadine a été donnée par une sonde gastrique à la dose de 800 et 1000 mg.

Le jour de l'administration de la drogue on a vérifié que l'ionogramme, l'hématocrite, la radiographie de poumons, les gaz du sang étaient normaux. On a chiffré de même la barbitémie.

Cas n° 11

Mademoiselle MOD.. Marguerite, 57 ans entre dans le département de réanimation du Professeur Agrégé Margairaz après une tentative de suicide par Nembutal, Nozinan, Melleril, Tranxene et alcool.

A l'entrée la malade présente un coma profond, ne réagissant pas aux stimulations nociceptives. Les réflexes ostéotendineux cutanés plantaires et cornéens sont abolis. Elle ne présente pas de ventilation spontanée. L'état cardiovasculaire est précaire : le rythme est à 40 et la tension artérielle à 12. L'électrocardiogramme montre en outre un allongement anormal de QT. La température est à 35°4.

Trente six heures après son arrivée, la malade comateuse est toujours inhibée et ventilée artificiellement. Elle ne présente plus de problèmes cardiovasculaires ni thermiques. L'analyse des gaz du sang montre une paO2 à 153 mm Hg, une PaCO2 à 34 mm Hg, le pH artériel est à 7,45. Il n'y a ni problème ionique, ni hématologique. La malade est perfusée alternativement par des solutions de Mannitol de bicarbonate de sodium et de glucosé isotonique.

L'étude des toxiques dans le sang montre 9 mg/l de barbituriques. La veille il avait été noté la présence d'alcool, de carbamates et de barbituriques dans le sang.

- Effet de l'administration d'Amantadine 1 g per os en une prise

1 - Action sur la vigilance :

Nous avons résumé dans le tableau suivant les résultats des différents examens :

	9 h 30	Amantadine administrée à 10 h	10 h 30	12 h
Motilité spontanée	gestes inadaptés		gestes inadaptés	gestes inadaptés
Réactions nociceptives :				
1 torsion du mamelon	grimaces sans ébauche de mouv. de défense		id.	ébauche de mouvem. de défense
2 piqûres	0		0	ébauche de retrait
Réactions extéroceptives				
Claquement	0		0	0
Appel du nom	0		0	0
Examen neurologique				
Tonus	hypertonie		hypertonie	normal
Diamètre pupil.	myosis modéré		myosis modéré	normal

Le lendemain la malade était considérée comme réveillée.

2 - Action électroencéphalographique :

L'électroencéphalogramme a été pratiqué avant traitement, 30 minutes, 1 h 30 et 24 heures après ingestion d'amantadine. Avant traitement

on observe surtout le scalp des ondes lentes de 1,5 à 4 C/s. Le tracé est guère modifié 30 minutes après amantadine.

Deux heures après le tracé est très amélioré, il est fait d'un rythme de base à 6 C/s associé à des éléments rapides.

L'électroencéphalogramme du lendemain est pratiquement normal.

3 - Action cardiovasculaire :

La tension artérielle et le pouls, respectivement à 13-7 cm Hg et 85 /mn, n'ont pas varié après l'administration d'amantadine.

Cas n° 12

Monsieur FAR..., Jean Pierre, 31 ans, épileptique traité par Phénobarbital entre dans le service du Professeur Agrégé Margairaz pour une intoxication par le Gardenal.

Dans le service il présente un coma initialement modéré, réagissant aux stimulations nociceptives, mais se laissant intuber. Le malade est alors ventilé artificiellement, une diurèse osmotique alcaline est instituée.

Onze heures après l'intoxication on lui donne 1 g d'amantadine par une sonde gastrique. Il n'y a à ce moment pas de problème cardiovasculaire, mais le malade présente une infection pulmonaire sans retentissement sur les gaz du sang : la Pa O2 est à 84 mm Hg, la PaCO2 39 mm Hg, le pH est à 7,43. La barbitémie est à 80 mg/l à 8 heures et 60 mg/l à 16 heures. Il n'y a pas de problème ionique ni hématologique. Le lendemain le réveil est pratiquement complet.

- Effet de l'administration d'amantadine (800 mg en une prise per os)

1 - Action sur la vigilance

	11 h	Amantadine administré à 11 h 30	12 h	13 h30
Motilité spontanée	0		présent	présent
Réaction nociceptives Torsion du mamelon	ébauche de mouvement		vrais mouv. de défense	vrais mouv. de défense
Piqures	id		id	id
Réactions extéroceptives				
Claquement	0		réagit sans s'orienter	orientation
Appel	légère réact.		id	orientation
Exécution des ordres simples	0		serre la main	serre la main
Examen neurologique :				
Tonus	hypertonie		normal	normal

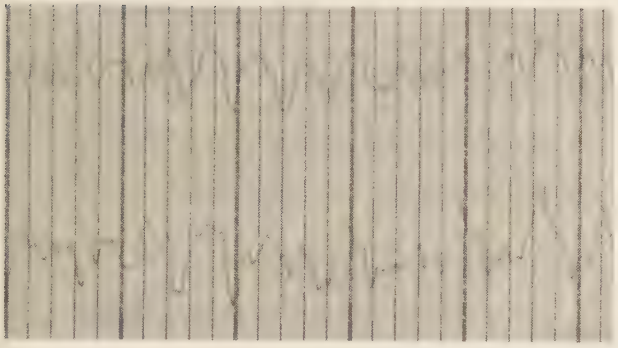
- Evolution électroencéphalographique :

Avant amantadine on observe un rythme de base de 4 à 6 C/s peu ample, associé à d'amples ondes lentes de 2 C/s quasi permanentes. Une demièheure après amantadine le tracé est peu modifié. Une heure trente après amantadine l'amélioration est spectaculaire : le rythme de base est à 8-11 C/s, diffus, irrégulier, s'effaçant incomplètement aux stimulations. Un tracé identique à celui-là est retrouvé le lendemain.

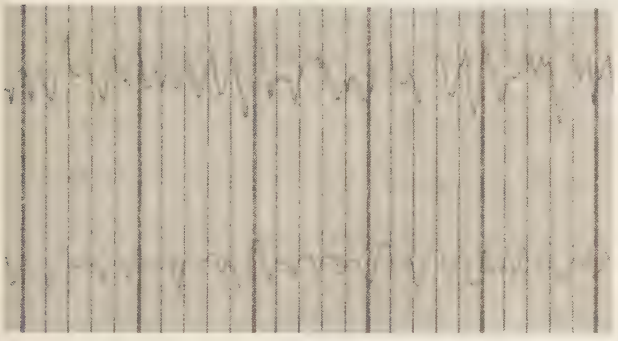
EVOLUTION DES ANOMALIES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE DEUX MALADES PRESENTANT UN COMA BARBITURIQUE TRAITES PAR AMANTADINE (1 g et 0,8 g)

Cas N° 11 - Mme MOD...

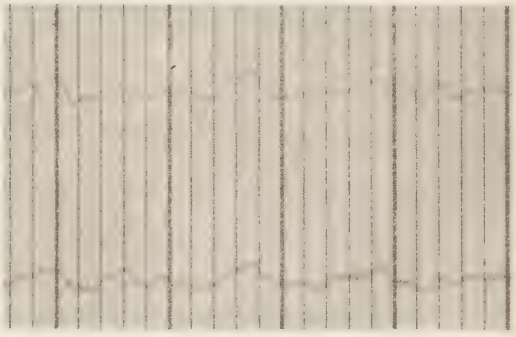
Cas N° 12 - M. FAR....

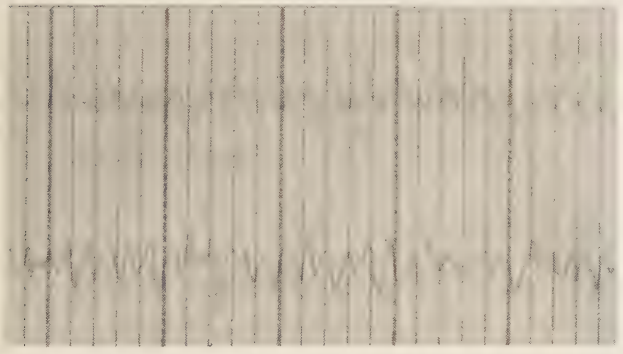


I - Avant traitement

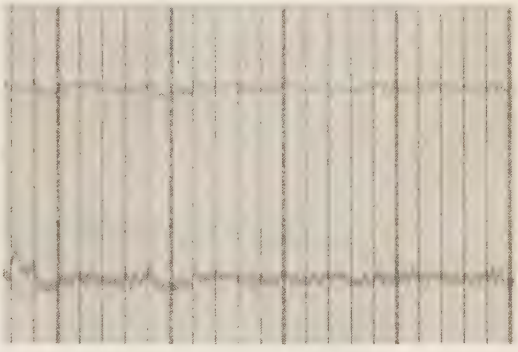


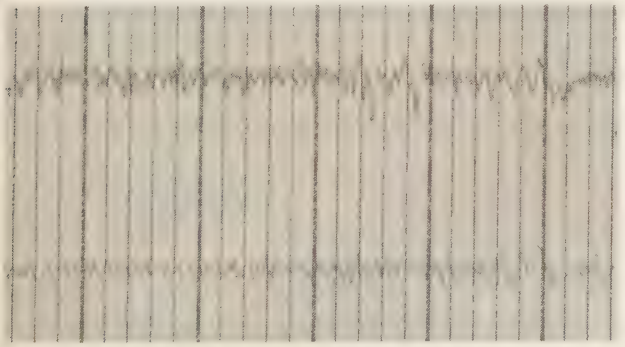
II - 30' après Amantadine



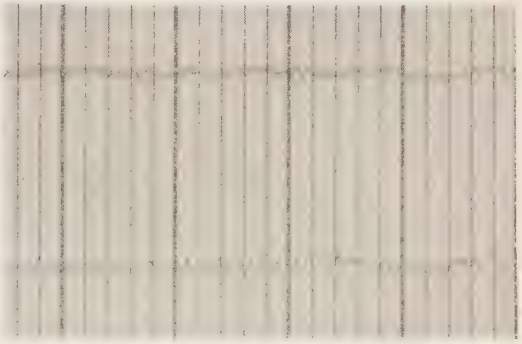


III - 120' après Amantadine





IV - 24 heures après Amantadine



N.B. - Les dérivations présentées sont les mêmes pour chaque malade et les constantes d'enregistrements identiques.

3 - Action cardiovasculaire

Au cours du traitement la tension artérielle a varié de 10,5 -6 à 13 - 7 pour revenir à 12 - 6 le lendemain; le pouls a oscillé entre 90 et 100.

- Discussion :

Nous avons rapporté deux intoxications aiguës médicamenteuses de gravité moyenne, la première était due à une association thérapeutique où prédominait le sécobarbital, la seconde était due au phénobarbital seul.

Au moment de l'administration de l'amantadine les deux patients présentaient un coma profond dont nous avons détaillé la symptomatologie. L'électroencéphalogramme présentait dans les deux cas les altérations observées habituellement dans ce type d'intoxication.

Le même examinateur a pratiqué des examens cliniques itératifs rapprochés et stéréotypés. Des électroencéphalogrammes ont été enregistrés par la même personne après chaque examen clinique.

Dans les deux cas nous avons observé une activation électroencéphalographique importante, 90 minutes après la prise de la drogue. Une seule fois cette activation électroencéphalographique s'est accompagnée d'une amélioration clinique sensible. Dans les deux cas les malades étaient éveillés le lendemain.

Nous nous posons le problème de la relation entre le traitement par l'amantadine et les modifications observées. Le délai de 90 minutes est-il suffisamment bref pour nous autoriser à penser que les modifications observées ne soient pas les seules conséquences de l'évolution de la maladie ? Nous reprendrons ce problème, lors de la discussion sur l'action éveillante de l'amantadine à la fin de ce chapitre.

- Conclusion :

Nous avons rapporté deux cas d'intoxication sévère par les barbituriques. A un moment où l'état des malades était stable, nous avons adminis-

tré l'amantadine per os à la dose de 0,8 et 1 gramme. Des examens cliniques et électroencéphalographiques ont été pratiqués avant 30 minutes et 90 minutes après l'administration d'Amantadine.

L'amélioration clinique de la vigilance a été sensible dans un des deux cas 90 minutes après le traitement. L'activation électroencéphalographique a été importante dans les deux cas 90 minutes après la prise d'amantadine. Le problème de la relation entre le traitement er les modifications est posé.

III - AMANTADINE ET COMA HEPATIQUE

Plusieurs auteurs (Parkes, 1970 - Fisher 1971 - Sarrazin 1971) ont rapporté des observations d'amélioration spectaculaire de l'encéphalopathie hépatique par des fortes doses (2,5 à 5 grammes) de L - Dopa donné par voie orale. Cette amélioration intéresse à la fois les troubles extra-pyramidaux, les troubles de la vigilance et les modifications électroencéphalographique; elle est d'après ces auteurs précoce, survenant moins d'une heure après l'ingestion de L - Dopa et prolongée durant plusieurs heures.

Une hypothèse a été avancée par Fishcer 1971. Elle fait intervenir l'existence d'un faux neuro-transmetteur, dont la présence serait la conséquence de l'insuffisance hépatique et qui viendraitprendre la place de neuro-transmetteurs physiologiques. Pour ce même auteur l'octopamine jouerait ce rôle. L'augmentation significative de l'octopamine dans le cerveau des rats présentant une encéphalopathie hépatique expérimentale et dans l'urine des malades présentant une encéphalopathie hépatique pathologique, sont des arguments indirects en faveur de cette théorie.

Connaissant l'interférence de l'amantadine avec les mécanismes catécholaminergiques et son action éveillante, nous avons voulu voir si cette drogue avait la même action que la L - Dopa sur les signes cliniques et électro-encéphalographiques de l'encéphalopathie hépatique.

1°) - Matériel :

Quatre malades souffrant d'encéphalopathie hépatique ont ainsi subi une thérapeutique par l'amantadine. L'origine de l'insuffisance hépatique a été trois fois une cirrhose éthylique et une fois une hépatite transfusionnelle. Il s'agissait toujours de malades suivis dans un centre de gastroentérologie ou les modalités de l'insuffisance hépatique avaient été précisées. Pour les deux premiers malades le pronostic porté par les gastroentérologues était désespéré.

Dans le service, les malades présentaient à des degrés variés, des troubles de la vigilance, des troubles extra-pyramidaux (flapping tremor, hypotonie) et des altérations électroencéphalographiques.

Dans tous les cas on a vérifié l'absence d'anémie, de troubles hydroélectrolytiques majeurs, d'insuffisance respiratoire. Une vitaminothérapie B1 était systématiquement instituée.

Deux fois (cas n° 13, et n°15) une évolution terminale ultérieure nous a permis de constater l'intégrité macroscopique du cerveau.

2°) - Méthode :

L'amantadine a été donnée per os directement, ou par sonde gastrique.

Un examen clinique et électroencéphalographique étaient pratiqués 1 à 2 heures avant la prise et répétés par les mêmes examinateurs 1 à 2 heures après la prise. Parfois ces examens ont été répétés 8 à 10 heures et 24 heures après la prise.

3°) - Observations cliniques

- Cas n° 13

Monsieur RIB... Léon, 73 ans, présente une hépatite virale grave survenue dans les suites d'une transfusion pratiquée lors d'une intervention pour coxarthrose cinq mois auparavant.

Lors de l'examen neurologique initial le malade présente une vigilance très diminuée : spontanément on n'observe aucun mouvement, il existe des mouvements de défense adaptés aux stimuli nociceptifs, il s'oriente à l'appel du nom, obéit à quelques ordres élémentaires, on n'arrive pas à le faire parler. Il existe une hypotonie des quatre membres, les réflexes ostéotendineux ne sont pas retrouvés. On observe un asterixis aux quatre membres. Le rythme respiratoire est à 54 par minute.

L'EEG montre un rythme theta généralisé de 4 à 6 C/sec sur lequel se superposent des ondes delta survenant en bouffées.

- Effets de l'administration de 300 mg d'amantadine per os

L'administration de 300 mg d'amantadine n'entraîne aucune modification du comportement à l'examen pratiqué deux heures et dix heures après la prise de l'amantadine.

L'électroencéphalogramme pratiqué dix heures après est cependant amélioré. Le rythme de base est de 5 c./sec. les ondes sont moins importantes. Il est moins ample et il existe quelques rythmes plus rapides.

- Effet de l'administration de 1000 mg d'amantadine per os :

L'administration de 1000 mg d'amantadine faite le lendemain a eu un effet beaucoup plus net.

Cliniquement la vigilance est grandement améliorée : il obéit aux ordres simples, parle spontanément et soutient une conversation. Il s'oriente au claquement et à l'appel de son nom, note un objet inhabituel, placé à la périphérie de son champ visuel. L'examen note toujours l'hypotonie, l'areflexie et le flapping tremor des quatre membres qui est cependant moins intense. Cette amélioration est survenue moins de 2 heures après l'injection d'amantadine et a duré toute la journée.

L'électroencéphalogramme montre une très discrète amélioration par rapport à celui pratiqué le matin. L'activité de base y est plus rapide

(6 - 7 C/sec) mais existent toujours des éléments lents. Il est plus réactif.

Cas n° 14

Monsieur BRI... René, 68 ans, présente une cirrhose éthylique décompensée. Sa vigilance est modérément diminuée : spontanément il repose dans son lit, bougeant peu, il s'aperçoit de la venue de l'examinateur, à l'appel de son nom, au claquement il s'oriente, il note un objet inhabituel placé dans son champ visuel. Il obéit aux ordres simples et peut soutenir une conversation.

L'électroencéphalogramme est formé d'ondes lentes à 2 - 3 C/s d'amplitude moyenne, occupant tout le scalp et prédominant en arrière. Le tracé n'est pas modifié par les stimulations.

- Effet de l'ingestion d'1000 mg d'amantadine per os :

Cliniquement l'examen deux heures avant, 2heures après et 24 heures après n'ont pas montré de différence.

L'électroencéphalogramme a montré des variations sensibles à 2 heures et 24 heures après. Certes il persiste toujours des éléments lents (4 C/s), mais ceux-ci sont d'amplitude beaucoup plus faible, ils sont associés à des rythmes rapides de faible amplitude. L'électroencéphalogramme est plus réactif. L'électroencéphalogramme à 24 heures est encore plus actif;

Cas n° 15

Monsieur VAS.... Marceau, 60 ans présente une pathologie hépatodigestive complexe (cirrhose éthylique, anastomose porto-cave, deux interventions pour ulcère gastrique).

L'examen neurologique montre une vigilance normale, un astérixis des quatre membres, une discrète hypertonie cédant avec sensation de roue dentée aux membres supérieurs.

L'électroencéphalogramme montre une activité de base lente à 5 - 6 c/s, de mauvaise réactivité mêlée à des ondes lentes postérieures.

- Effet de l'ingestion de 600 mg d'amantadine per os :

L'amantadine a été donnée à l'heure du repas. Le sujet dort les deux heures suivantes. L'examen fait après son réveil trouve une vigilance normale.

L'EEG est fait 4 heures après la prise. Le tracé semble être un peu plus activé que celui du matin : on observe l'apparition d'un rythme alpha de 8 C/seconde sur un rythme de base un peu plus rapide que celui du matin. Il persiste des ondes lentes postérieures qui disparaissent lors de la stimulation auditive.

Un examen clinique fait 10 heures après l'ingestion de la drogue ne montre pas de modifications cliniques.

- Effet de l'amantadine, 600 mg après traitement par la L - Dopa 2g/24 heures depuis 10 jours :

Le malade présentait à ce moment là une diarrhée depuis quelques jours, sa vigilance était normale et il présentait un important flapping tremor des 4 membres. L'électroencéphalogramme du matin montre un rythme alpha sur tout le scalp, surchargé en arrière par une activité rapide de 5 à 6 C/seconde.

De 2 heures à 4 heures après l'ingestion le sujet dort. On le réveille pour l'examen clinique : sa vigilance est toujours normale.

A 4 heures de la prise est pratiqué un électroencéphalogramme. Des modifications très importantes sont observées par rapport à l'électroencéphalogramme du matin. On observe un rythme alpha associé à un rythme de base de 6 à 7 C/s, quelques ondes lentes en bouffées surviennent sur les régions postérieures.

Chez ce même malade la L - Dopa, 4 grammes per os a entraîné une activation modérée mais certaine, du tracé. Le maxiton 10,4 mg per os a entraîné une amélioration spectaculaire du tracé, mais il n'a pas empêché le malade de dormir deux heures lors de la sieste, après cette ingestion.

- Cas n°16

Madame CHAS... Angelia - 68 ans, présente une cirrhose éthylique décompensée. Elle présente un tableau caractéristique d'une encéphalopathie hépatique marquée par un flapping trémor modéré, une hypertonie oppositionnelle importante. L'ionogramme, la numération formule sanguine, les gaz du sang sont normaux.

Sa vigilance est altérée. Spontanément elle est immobile sur son lit, jambe demi fléchie. Elle ne s'aperçoit pas de la venue de l'examinateur, Mais elle s'oriente au claquement et répond à l'appel de son nom. Elle n'a pas remarqué un objet inhabituel passé à la périphérie de son champ visuel. Elle peut dire son nom, son âge, son adresse. Elle peut calculer 12 + 8 mais ne peut effectuer des opérations plus complexe.

L'électroencéphalogramme montre un rythme de fond constitué par une activité lente, peu ample de 2 à 5 c/s surcharge par des ondes delta bilatérales de 1,5 c/s de grandes amplitudes survenant par bouffées, le tracé est faiblement réactif;

- Effet de l'ingestion de 1000 mg d'amantadine :

Une heure et trente minutes après l'ingestion, on observe une discrète amélioration de la vigilance. Elle bouge spontanément dans son lit, s'aperçoit de la venue de l'examinateur, répond vivement à l'appel de son nom, fait des additions de deux nombres a deux chiffres avec retenue. Elle retient 5 chiffres en même temps. Elle ne note pas un objet inhabituel à la périphérie de son champ visuel. L'hypertonie semble avoir discrètement régressé. L'EEG est peu différent du précédent.

24 heures après la vigilance est améliorée de façon plus nette. Elle conserve spontanément dès l'arrivée de l'examinateur. Elle retient 6 chiffres énoncés en même temps. L'hypertonie est identique à celle observée à l'examen précédent. L'EEG est considérablement amélioré. Le rythme de base est constitué par un rythme theta de 4 à 6 C/S avec apparition de brèves bouffées de rythme alpha. On note quelques bouffées de rythme delta peu ample sur la région antérieure. Le tracé est plus réactif.

4°) - Résultats :

L'absence de parallélisme strict entre les troubles de la vigilance et les altérations électroencéphalographiques nous amène à séparer les résultats.

1 - Modifications électroencéphalographiques observées après l'amantadine.

1) - Les modifications du tracé sont quasi constantes et consistent en une activation du tracé. Les rythmes lents sont toujours accélérés, le rythme δ a disparu ou a été remplacé par un rythme θ ; les rythmes θ sont accélérés. L'amplitude de ces rythmes lents diminue ; le rythme de base est accéléré.

2) - Le degré de cette activation est variable. Trois fois elle est spectaculaire. Dans le cas n° 14, Bri.. 1 gramme d'amantadine a été suivie d'une activation évidente du tracé qui a duré 24 heures. Dans le cas 15, VAS.., 600 mg d'amantadine sur un traitement chronique par la Dopa (2 g par 24 heures) ont entraîné aussi une activation importante. Dans le cas n° 16 CHA... de façon retardée (24 h) le rythme delta ample a pratiquement disparu.

Une fois un gramme d'amantadine donnée 24 heures après 300 mg n'a entraîné que la persistance d'une amélioration, cas RIB..n° 13.

2 - Modifications comportementales observées après amantadine :

Notre matériel se prêtait mal à cette étude puisque deux fois nous nous sommes trouvés en présence de malade nettement hypo-vigilant.

Mr. RIB... cas n°13 n'a pas été amélioré par 300 mg. Par contre 1 g d'amantadine l'a nettement réveillé pendant 24 heures. L'hypotonie et le flapping tremor n'ont été que très discrètement améliorés pendant cette période.

Mme CHAS... cas n°16 a présenté une amélioration discrète 1 h 30 après l'ingestion de 1000 mg d'amantadine, cette amélioration s'est accentuée le lendemain.

Il importe aussi de noter une réaction paradoxale observée deux fois chez le malade n° 15, Vas c'est l'endormissement, à l'heure de la sieste, observé après 1 gramme et 600 mg d'amantadine (dans ce derniers cas il avait un traitement de 2 g de Dopa par jour). Après son réveil, la vigilance était normale et l'enregistrement montrait un tracé activé (il ne s'agit donc pas d'une dissociation entre comportement et tracé électroencéphalographique).

3 - Nous avons pratiqué d'autres investigations pharmacodynamiques chez ces mêmes malades :

La L - Dopa a été donnée à la dose de 2,5 g dans le cas BRI... et de 4 g dans le cas VAS...

Elle a entraîné une activation du tracé électroencéphalographique modérée mais certaine, dans les deux cas. Les variations d'une vigilance sub-normale n'ont pu être appréciées.

Le maxiton a été donné une fois : 10,4 mg per os. Il n'a pas non plus empêché le malade de dormir pendant la sieste, après son ingestion comme les deux précédentes administrations d'amantadine, à son réveil, le malade présentait une vigilance normale. L'EEG a été activé de façon spectaculaire.

5°) Discussion

On peut discuter la relation entre le traitement donné à nos malades et les modifications électroencéphalographiques et comportementales

EVOLUTION DES ANOMALIES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE TROIS MALADES PRESENTANT UNE ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE, TRAITES PAR AMANTADINE (1 g) PER OS

I - Cas N° 13 - M. RIB...

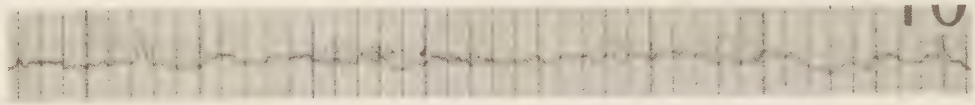
Avant traltement

24 h. après avoir reçu 1 g d'Amantadine per os,

II - Cas N° 14 - M. BRI...

Avant traitement

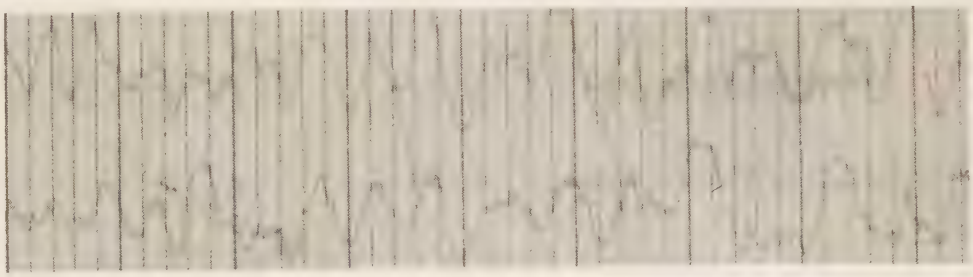
2 h. après 1 g d'Amantadine per os.



24 h. après 1 g d'Amantadine per os

III - Cas N° 15 - M. VAS...

Traitement prolongé par L.Dopa , 2 g per os



Deux heures après 600 mg d'Amantadine

N.B. - Les dérivations et les constantes d'enregistrement sont les mêmes pour chaque malade.

	Etiologie	Traitement par amantadine	Avant	3h	10 h	24 h	Appréciations de l'action
Cas n° 13 RIB...	hépatite post transfusionnelle.	300	hypovigilant RB 4 à 6C/s delta import.	hypovigilant	hypovigilant 5 C/s delta moind.		absente nette
		1000	hypovigilant RB 5 C/s delta discret	amélioré 6 - 7 C/s delta diminué plus réactif	amélioré		importante discrète
Cas n° 14 BRI...	cirrhose éthylique décompensée	1000	subnormal delta diffus non réactif	subnormal RB 4 C/s + réactif		surnormal RB 4 C/s + réactif	impossible très importante
Cas n° 15 VAS...	cirrhose éthylique	1000	subnormal RB 5 C/s intermit.	subnormal RB plus rapide	subnormal		impossible modérée et certaine
		600 mg sur DOPA 2g tt chron.	subnormal delta généralisée	RB 6-7C/s			impossible importante
Cas n° 16 CHA ...	cirrhose éthylique	1000 mg	hypovigil. RB2-6C/s delta imp.	améliorée RB2-6C/s delta imp.		améliorée RB:04-6 alpha	modérée retardée.

observées. La brieveté (3 à 4 heures) qui sépare les examens cliniques et électriques, avant et après traitement, l'existence d'une modification qui se fait toujours dans le même sens et la stabilité à 10 heures des modifications observées, sont-ils des arguments suffisants pour nous autoriser à penser que les modifications cliniques ou électroencéphalographiques ne sont pas la conséquence de l'évolution spontanée de la maladie mais bien du traitement ?

Nous envisagerons cette discussion à la fin de ce chapitre sur l'action éveillante de l'amantadine.

Si l'on admet cette action, il semble que l'amantadine a une action activatrice importante sur le tracé électroencéphalographique des encéphalopathies hépatiques et que cette action est d'autant plus nette que les doses sont fortes (1 gramme) et que son action sur la vigilance, plus difficile à mettre en évidence est vraisemblable et peut être importante en forte dose.

6°)Conclusion;

L'amantadine a été donnée à quatre malades présentant une encéphalopathie hépatique a des doses allant de 300 mg à 1 g per os, l'activation du tracé électroencéphalographique a été tantôt spectaculaire, tantôt modérée, mais réelle. Les modifications de la vigilance, plus difficiles à apprécier, semblent pouvoir être importantes, mais nécessiter de fortes doses.

IV - ACTION DE L'AMANTADINE CHEZ DES MALADES PRESENTANT DES TROUBLES DE LA VIGILANCE SECONDAIRES A UNE LESION ENCEPHALIQUE FOCALISEE

Les troubles de la vigilance peuvent être dus à des lésions du système nerveux de topographies variées (voir revue générale Plum. et Schott 72).

Nous avons voulu préciser la réactivité de ces troubles à l'amantadine en fonction des structures lésées.

Par souci méthodologique nous n'avons retenu que les observations où les troubles observés n'étaient en rapport qu'avec des lésions anatomiques localisables par l'examen clinique et dans un cas par l'étude anatomo-pathologique. De plus les investigations pharmacologiques n'ont été faites que si l'on pouvait exclure un oedème cérébral, une hypertension intra-crânienne et un engagement cérébelleux, temporal ou central. Ainsi nous avons étudié les patients présentant dans la mesure du possible des troubles anciens et stables d'origine vasculaire.

L'amantadine était donnée, soit en traitement prolongé de 300 à 600 mg/24 heures, soit en traitement aigu en injection intra veineuse lente 300 mg ou per os (de 600 mg à 1 g) dans ces derniers cas un examen clinique et électroencéphalographique étaient faits avant et après l'administration de la drogue.

1°- Lésions protubérantielles :

Les lésions de la calotte protubérantielle peuvent entrainer des troubles de la vigilance lorsqu'elles sont bilatérales et touchent au moins les trois quarts du tégmentum protuberantiel (Chase, 1968).

L'intensité de ce trouble est variable et s'accompagne d'un aspect électroencéphalographique caractéristique par l'existence d'un rythme alpha largement réparti sur tout le scalp et de faible réactivité (Schott, 1972) (voir aussi Castaigne P.1967).

Cas n° 17

Monsieur LEG.... Francis, 58 ans, sans passé pathologique notable, présente brutalement, alors qu'il prenait une douche froide, une sensation de déséquilibre vers la gauche, sans vertige vrai, associée à une céphalée et des vomissements. En quelques minutes s'installe une hémiplégie droite proportionnelle; jamais il ne perd connaissance.

L'examen neurologique note outre l'hémiplégie et une hémihypoesthésie droite à tous les modes, un syndrome cérébelleux gauche, une anesthésie cornéenne gauche, une paralysie du nerf moteur oculaire externe gauche associée à une diminution de l'amplitude des mouvements de latéralité vers la gauche, une abolition du réflexe du voile et du réflexe nauséeux, et quelques troubles de la déglutition. Il existe une certaine dysarthrie en rapport avec la paralysie faciale sans aphasie.

L'encéphalogramme ne montre pas de signes de localisation, le liquide céphalo-rachidien ne présente qu'une discrète hyperprotéinorachie il n'y a pas de pigment sanguin. L'enquête cardio-vasculaire n'apporte rien.

Dix jours après cet accident on observe une aggravation de l'hémiplégie droite ainsi qu'une augmentation des troubles de la déglutition, apparaît une parésie de la latéralité du regard vers la droite et un nystagmus dans le regard latéral droit, mais surtout des troubles importants de la vigilance Le malade est spontanément somnolent toute la journée, ne bouge pas dans son lit, ne s'aperçoit pas de l'arrivée de l'examinateur; s'il répond de façon coordonnée aux stimulations nociceptives, il ne répond pas aux ordres simples et émet quelques sont incompréhensibles.

Cet état a persisté une quinzaine de jours pendant lesquels ont été entrepris les investigations pharmacologiques. Jamais le malade ne s'est plaint de céphalée, le fond d'oeil a tojours été normal. Puis la condition du malade s'est rapidement et grandement améliorée. Un examen au quatrième mois ne montre plus qu'un syndrome pyramidal droit.

- Effet de l'injection intra veineuse de 300 mg d'amantadine ;

Aucune amélioration de la vigilance n'a été notée, ni immédiate ni retardée.

L'EEG présentait un rythme de base à 8 C/sec d'amplitude faible parfois groupée en fuseaux, surchargée par des rythmes lents de 1 à 3 C/sec, survenant en bouffées généralisées à maximum temporal, et de très faible amplitude.

Après l'injection d'amantadine le rythme de base semble se ralentir, diminuer d'amplitude avec accentuation des éléments lents liés à la somnolence.

L'amantadine à 300 mg/24 heures per os ne semble pas non plus avoir une action clinique sur la vigilance.

- Discussion

Malgré l'absence de document anatomique, il semble certain que la lésion initiale de ce malade était protubérantielle droite et que la totalité de l'hémiprotubérance a été atteinte. L'aggravation de la première atteinte, l'apparition d'une parésie de la latéralité et d'un nystagmus dans le regard vers la droite font penser que les troubles de la vigilance sont bien en rapport avec une atteinte bilatérale de la calotte protubérantielle. L'EEG correspond à ce qui a été décrit lors des lésions protubérantielles. Aucun signe en faveur d'une éventuelle hypertension intracrânienne n'a été notée.

L'amantadine à 300 mg.IV n'a eu aucun effet clinique et n'a pas entraîné d'activation électroencéphalographique.

2° - Atteinte mésencéphalique :

On sait que certaines atteintes mésencéphaliques sont responsables de troubles de la vigilance, variables, allant du mutisme akinétique au coma (Facon E. 1968, Castaigne P. 1967, Lhermitte F. 1963).

L'électroencéphalogramme est beaucoup plus perturbé que dans le cas précédent : le rythme de base est ralenti et spontanément ou après des stimuli variés et surtout auditifs, surviennent des ondes lentes en bouffées généralisées (Schott, 1972).

De telles lésions sont réalisées par un ramollissement dans le territoire des artères paramédianes des pédoncules cérébraux qui peut se prolonger dans le territoire des artères thalamo-perforées.

Cas n° 18

Monsieur ANG... louis, 75 ans, présente ses premiers troubles neurologiques le 8 juin 1972. Il est alors trouvé obnubilé dans sa chambre où il était resté enfermé depuis 48 heures.

L'examen neurologique détaillé est pratiqué une semaine plus tard. On note alors l'absence de paralysie des membres mais un signe de Babinski bilatéral, une paralysie complète des deux nerfs moteurs oculaires communs, et de très importants troubles de la vigilance. La présentation est celle d'un coma profond, sans aucun mouvement, le malade ne s'aperçoit pas de l'arrivée de l'examinateur; aux stimulis nociceptifs on observe une ébauche de mouvements coordonnés, ni l'appel du nom, ni le claquement n'entraînent de réactions d'orientation, cependant dans les secondes qui suivent les stimulations fortes on observe quelques mouvements avec baillements.

L'EEG spontané ne montre pas de rythme alpha, mais un rythùe de base très intermittent de 6/7 C/sec et surtout un delta permanent organisé en avant sur un rythme 1-2 C/sec et moins ample et plus pauvre en arrière. Il n'y a pas de modification àl'ouverture des yeux et l'appel du nom n'entraîne de façon inconstante un aplatissement discret et transitoire du tracé, la S.L.I. n'entraîne pas de modification.

Le liquide céphalo-rachidien montre une discrète hyperprotéinorachie, sans pigment sanguin. L'EEG une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Ce tableau est très typiquement celui des ramollissements du territoire rétro-mammillaire.

L'état du malade persiste inchangé pendant les quatre mois suivants. C'est pendant cette période que sont pratiquées les investigations pharmacologiques. Le 27 x 72 il meurt quelques jours après que se soient majorés les troubles de la déglutition.

L'étude anatomo-pathologique macroscopique confirme le diagnostic clinique.

- Effet du traitement prolongé par l'amantadine :

Durant les 4 mois pendant lesquels l'état de Monsieur ANG.. est resté stable, l'effet de l'amantadine a été important, à la fois sur le plan clinique et électroencéphalographique. Il dépendait dans une certaine mesure de la posologie utilisée. Il disparaissait en quelques jours après chaque interruption du traitement et a toujours été reproductible.

a) - Traitement par 300 mg/24 heures d'amantadine :

Cliniquement le comportement du malade est considérablement changé. Il est agité, se retourne sans cesse dans son lit, marmone souvent des mots incompréhensibles. Il exécute les ordres simples (donnez la main, tirez la langue...)

b) - Traitement par 600 mg/24 heures d'amantadine :

Le malade est agité toute la nuit, gémit fort, gênant ses voisins de lit, tombe de son lit, s'oppose à tous les soins si bien que le traitement doit être interrompu.

A cette posologie l'EEG est pratiquement revenu à la normale. L'activité lente delta a disparu, le rythme de base est un peu lent.

- Effet de l'administration intra veineuse de 300 mg d'amantadine :

Cette épreuve a été répétée deux fois à quinze jours d'intervalle alors que le malade ne recevait pas d'autres thérapeutiques. L'effet a été le même les deux fois.

10 à 15 minutes après l'injection, la vigilance est considérablement améliorée : spontanément le malade agite ses membres et sa tête cherchant à se libérer de ses entraves, il ne s'aperçoit pas de l'entrée de l'exa-

minateur, mais il s'oriente au claquement et à l'appel de son nom, donne la main et tire la langue sur ordre, bredouille son nom, son age et sa date de naissance.

Les modifications électroencéphalographiques apparaissent dans les mêmes délais. Un rythme de base devient bien visible, le rythme delta disparaît, remplacé par un rythme θ moins ample, le tracé est plus réactif.

- Autres investigations pharmacodynamiques :

L'étude clinique de la vigilance et le tracé électroencéphalographique ont été faites deux heures avant et deux heures après l'administration per os d'un gramme de 5 Hydroxytryptophane et de 3 grammes de L-Dopa. Aucune modification clinique ni électroencéphalographique n'a été notée.

L'EEG a été enregistré pendant 24 heures au 15e jour et au 3e mois après l'accident vasculaire, en dehors de toute thérapeutique. Les deux tracés sont semblables; jamais le tracé n'est identifiable aux différents stades physiologiques de sommeil . Cependant le tracé n'est pas toujours tel qu'il a été décrit plus haut; il semble y avoir des périodes d'hypovigilance moins profonde, marquée par une certaine accélération du tracé, une augmentation de l'amplitude du myogramme. Des anomalies du rythme respiratoire de type Cheyne Stokes ont été notées au premier enregistrement. Aucune activité oculo-motrice n'a été observée.

- Discussion :

Ce cas représente une forme typique de ramollissement du territoire des artères rétro-mammillaires et thélamo-perforées, comme l'a confirmé l'examen anatomique.

L'amantadine a eu une importante action sur les troubles de la vigilance, augmentant l'activité spontanée et la réactivité aux stimuli nociceptifs ou non, et permettant l'exécution des ordres simples. Il n'en reste pas moins qu'au meilleur de son amélioration, le malade restait grabataire,

minateur, mais il s'oriente au claquement et à l'appel de son nom, donne la main et tire la langue sur ordre, bredouille son nom, son age et sa date de naissance.

Les modifications électroencéphalographiques apparaissent dans les mêmes délais. Un rythme de base devient bien visible, le rythme delta disparaît, remplacé par un rythme θ moins ample, le tracé est plus réactif.

- Autres investigations pharmacodynamiques :

L'étude clinique de la vigilance et le tracé électroencéphalographique ont été faites deux heures avant et deux heures après l'administration per os d'un gramme de 5 Hydroxytryptophane et de 3 grammes de L-Dopa. Aucune modification clinique ni électroencéphalographique n'a été notée.

L'EEG a été enregistré pendant 24 heures au 15e jour et au 3e mois après l'accident vasculaire, en dehors de toute thérapeutique. Les deux tracés sont semblables; jamais le tracé n'est identifiable aux différents stades physiologiques de sommeil . Cependant le tracé n'est pas toujours tel qu'il a été décrit plus haut; il semble y avoir des périodes d'hypovigilance moins profonde, marquée par une certaine accélération du tracé, une augmentation de l'amplitude du myogramme. Des anomalies du rythme respiratoire de type Cheyne Stokes ont été notées au premier enregistrement. Aucune activité oculo-motrice n'a été observée.

- Discussion :

Ce cas représente une forme typique de ramollissement du territoire des artères rétro-mammillaires et thélamo-perforées, comme l'a confirmé l'examen anatomique.

L'amantadine a eu une importante action sur les troubles de la vigilance, augmentant l'activité spontanée et la réactivité aux stimuli nociceptifs ou non, et permettant l'exécution des ordres simples. Il n'en reste pas moins qu'au meilleur de son amélioration, le malade restait grabataire,

gateux, opposant, incapable de montrer une activité intellectuelle dépassant la réponse aux ordres simples.

Les modifications électroencéphalographiques induites par l'amantadine ont été étonnantes par leur importance, le tracé ayant été "normalisé".

Cas n° - 19

Madame CIA.... 56 ans est une hypertendue ancienne : elle a déjà fait un accident neurologique brutal et régressif qui a été rapporté à un accident vasculaire du tronc cérébral.

Brutalement le 9 janvier 1972, elle présente un malaise vomit et perd connaissance.

Le lendemain la malade présente spontanément un aspect de coma d'intensité moyenne : elle semble s'apercevoir de l'arrivée de l'examinateur, régait de façon coordonnée aux stimuli nociceptifs, s'oriente au claquement mais pas à l'appel du nom, n'exécute pas les ordres simples.

L'examen neurologique rendu possible après de vives invigorations, montre un syndrome pyramidal des quatre membres, sans déficit moteur important, sauf peut être au membre supérieur gauche, une diplégie faciale centrale, des troubles oculo-moteurs complexes associant un strabisme divergent, mouvements volontaires et automatiques et réflexes et de l'adduction dans les mouvements de convergence, la pupille droite à 3 mm de diamètre, la gauche 4 mm. Les réflexes photo-moteurs sont présents, mais à gauche, la contraction pupillaire est transitoire et surtout des troubles de la vigilance importants.

L'électroencéphalogramme ne montre pas de signe de localisation, le liquide céphalo-rachidien est hyperprotéinorachique, mais ne possède pas de pigment sanguin.

Cet état persiste une semaine, puis sont commencées les investigations pharmacologiques.

- Effet de l'ingestion d'un gramme d'amantadine per os en une prise

Cet essai a été fait deux fois. Les résultats ont été à chaque fois superposables.

- Avant traitement :

La malade est inerte, sans mouvement spontané, ne bougeant pas à l'arrivée de l'examinateur; la réponse aux stimuli nociceptifs est coordonnée et adaptée, elle réagit discrètement à l'appel du nom et s'oriente au claquement. Elle ne répons pas aux ordres simples et présente des pauses respiratoires fréquentes.

L'examen électrique montre un rythme alpha postérieur, en avant il existe mêlé à des éléments rapides un rythme de 5 - 6 C/sec sur lequel se superposent des éléments lents de 1 à 2 C/seconde, survenant en bouffées généralisées à maximum antérieur.

- Après traitement :

Deux heures après la prise du médicament l'examen clinique montre une malade qui spontanément bouge sur son lit, réagit de façon coordonnée aux stimuli nociceptifs, se retourne à l'arrivée de l'examinateur, s'oriente rapidement au claqieuement et à l'appel de son nom, exécute les ordres élémentaires donnés en même temps peut dire son prénom et sonnom, calculer 15 + 5. Elle ne présente plus de pause respiratoire.

L'électroencéphalogramme montre une activité de base beaucoup plus largement répartie, on ne retrouve plus les éléments lents du matin.

- Traitement chronique par l'amantadine :

Pendant trois semaines un traitement de 400 mg, réparti en deux prises journalières, a été institué. La vigilance est restée améliorée : la malade feuillette un journal, mange seule, peut marcher. Elle parle peu, bredouille plus qu'elle ne converse. Elle ne peut faire sa toilette seule.

mais après stimulation elle est capable de dire quelques mots correctement. Elle comprend les ordres simples.

Trois jours après l'arrêt de l'amantadine elle ne peut plus manger seule, a un comportement d'opposition, marmone tout le temps, se perd dans l'hôpital, puis présente une agitation avec une hostilité vis à vis de son entourage et un comportement évoquant des hallucinations (la malade semble voir son mari, l'appelle). Au cinquième jour, elle est nettement somnolente et réagit peu à ce qui se passe autour de son lit.

A la reprise de l'amantadine (600 mg/24 heures) elle est beaucoup plus présente mais son comportement est anormal. Son activité est stéréotypée : elle lit le journal, on l'en arrache difficilement en l'examinant, mais sitôt que son attention se relache pour quelque raison que ce soit, elle retourne à son journal. Elle est très adhérente à tous les stimuli qui lui parviennent (elle utilise tout objet qu'on lui présente pendant quelques secondes, puis le lâche et reprend son activité initiale). Cet état s'améliore progressivement en quelques semaines.

La baisse de la posologie à 400 mg/24 heures est suivie cinq jours après, d'un état d'agitation avec une hostilité marquée et des thèmes de jalourie vis à vis des infirmières. L'existence d'un épisode similaire lors de la tentative d'arrêt de l'amantadine un mois auparavant, fait reprendre la thérapeutique à 600 mg/24 heures.

La malade rentre alors chez elle où son mari la dit assez agitée et instable, lors de la consultation 15 jours après ; deux mois après, l'amélioration persiste toujours avec la même thérapeutique. L'examen note alors un syndrome de Parinaud, une parésie faciale droite discrète et un syndrome pyramidal gauche modéré.

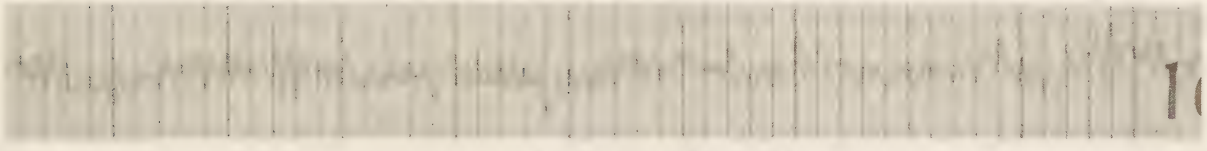
- Discussion :

Ce cas semble correspondre lui aussi à une atteinte mésencéphalique vraisemblablement dans le territoire des artères rétro-mammillaires

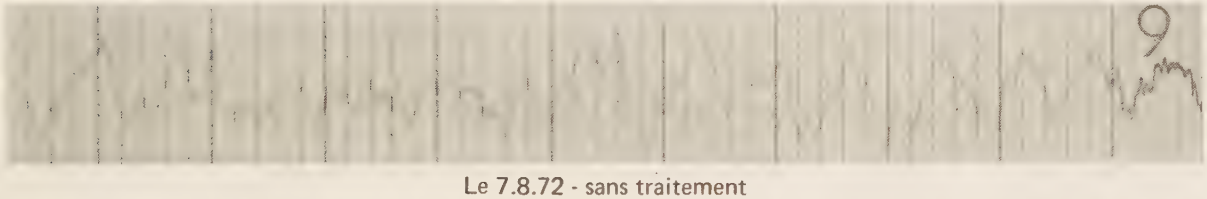
EVOLUTION DES ANOMALIES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE DEUX MALADES PRESENTANT UN RAMOLLISSEMENT MESENCEPHALIQUE

I - Cas N° 18 - M. ENG...

Le 11.7.72 - sans traitement



Le 27.7.72 - Amantadine 600 mg/24 h.



Le 7.8.72 - sans traitement

Le 19.9.72 - Amantadine 600 mg/24 h.

II - Cas N° 19 - Mme CIA...

Sans traitement

Amantadine 300 mg/24 h.

comme le fait supposer l'association d'un syndrome pyramidal bilatéral, de la parésie des deux nerfs moteurs oculaires communs et des troubles de la vigilance.

L'amantadine a eu un effet important sur la vigilance comme le prouve l'amélioration de la réactivité aux stimuli extéro-ceptifs, et de la réponse aux ordres simples. Cependant l'amantadine n'a pas rendu les facultés intellectuelles normales. L'activation de l'électroencéphalogramme a été nette.

On notera l'état d'agitation observé lors des deux tentatives de baisse de la posologie, et le comportement anormal stéréotypé et adhérent observé à la reprise du traitement après une interruption de cinq jours.

3° - Lésions diencéphalique :

Nous n'avons pas pensé raisonnable de retenir dans notre étude les troubles de la vigilance dus aux atteintes hémisphériques étant donné la multiplicité des mécanismes qui concourent à ces troubles.

Nous avons retenu un cas d'hémorragie capsulo-thalamique vraisemblable.

Cas n° 20

Monsieur AM... est un homme de 65 ans, droitier, présentant une hypertension artérielle sévère depuis plus de 10 ans.

Il entre à l'hôpital Bichat en urgence pour un syndrome méningé d'apparition brusque, l'examen note alors une paralysie faciale centrale gauche. Trois jours après, en quelques heures, se constitue une hémiplégie gauche massive, flasque avec un hémihypoesthésie et une hémianopsie latérale homonyme gauche. En même temps le malade devient hypovigilant.

Le liquide céphalo rachidien est rosé. L'électroencéphalogramme montre des ondes lentes bilatérales a maximum antérieur en rapport avec l'hypovigilance et un rythme delta permanent temporal droit.

L'artériographie carotidienne droite montre un refoulement en haut et en avant du premier segment de la cérébrale moyenne.

Le diagnostic porté est celui d'hématome capsulaire ayant intéressé initialement le genou puis s'étant en second temps étendu en arrière et en bas.

Pendant les six mois suivant, l'état de Monsieur AM.... est resté à peu près identique.

Il présente d'importants troubles de la vigilance; spontanément il ne bouge pas, à l'arrivée de l'examinateur il ne réagit pas au claquement on note une réaction d'orientation retardée. Lorsqu'on le stimule un peu il ouvre les yeux, répond à son nom, exécute les ordres simples, échange quelques mots. Sitôt l'attention relachée, il retombe dans son état d'hypovigilance initiale. Le déficit moteur, sensitif et visuel gauche n'a jamais régressé.

- Effet de l'amantadine, 300 mg en intraveineux

On ne note aucune modification du comportement après l'injection L'électroencéphalogramme qui présentait un rythme de base à 6 C/sec peu réactif, mêlé à des ondes delta survenant en bouffées, bilatérales sur les régions postérieure et temporo-frontale prédominant à droite n'est pas modifié par l'administration d'amantadine.

- Effet de l'administration per os d'un gramme d'amantadine :

L'effet clinique a été nul. Il nous a même semblé que l'examen à 4 heures de la prise révélait une aggravation discrète des troubles de la vigilance.

L'électroencéphalogramme avant et après la prise étaient identiques.

- Discussion :

Il est vraisemblable que ce malade présentait une lésion capsulo-thalamique droite étendue, rendant compte de l'hémiplégie gauche proportionnelle, des troubles massifs de la sensibilité, des troubles de la vigilance, de l'hémianopsie latérale homonyme gauche.

L'amantadine n'a pas paru avoir d'effet sur ces troubles de la vigilance vraisemblablement liés à une lésion thalamo sous thalamique droite.

4° - Conclusion

Nous avons ainsi étudié la réaction à l'amantadine de quatre malades présentant des troubles de la vigilance. Chaque fois les lésions intéressaient la substance réticulée; protubérantielle (une fois) mésencéphalique (2 fois), intra et/ou sous thalamique (1 fois).

Le diagnostic topographique a été fait une fois avec une certitude anatomique (cas n° ENG...) . Les trois autres fois l'étude clinique nous a semblé suffisamment précise pour que le diagnostic topographique ne puisse guère être mis en doute.

Les deux cas de lésions mésencéphaliques ont étonamment réagi à l'amantadine qui a entraîné un "éveil" clinique et une importante activation électro-encéphalographique.

Le malade présentant la lésion thalamique et celui présentant la lésion protubérantielle n'ont pas été modifiés par l'administration d'amantadine.

Nous envisagerons la discussion de ces cas à la fin du chapitre concernant l'action éveillante de l'amantadine.

oOo

V - AMANTADINE CHEZ LES DEMENTS

Ayant occasionnellement constaté une activité thérapeutique de l'amantadine chez des malades détériorés, nous avons été amenés à préciser cette action sur un lot plus étendu de malades. Aucun autre critère que la démence ne présidait aux choix des malades.

Un examen clinique et électrique a été pratiqué avant et après traitement par le même examinateur. On a tenu un compte important de l'avis du personnel infirmier sur le comportement du malade en salle.

L'amantadine a été donnée à la dose de 300 mg par 24 heures. Dans quelques cas on a pu étidier l'action de l'ingestion d'un gramme en une prise.

Les buts de cet essai thérapeutique ouvert étaient assez généraux. Il s'agissait de déterminer si l'amantadine a une action favorable sur les déments et quels sont les principaux caractères de cette action. Ce travail peut être considéré comme préliminaire à une étude plus fine, pratiquée sur des malades sélectionnés, utilisant un protocole psychométrique et une administration de la drogue en double aveugle.

- Resultats :

Nous avons séparé les résultats de façon quelque peu artificielle avec en vue la mise en valeur de certains cas privilégiés. Ainsi nous avons classé nos observations en améliorations spectaculaires, modérée et certaine, et discutable.

I - Action spectaculaire de l'amantadine

Cas n° 21

Les troubles neurologiques de Madame DE... commencent à 71 ans. Jusqu'alors elle menait une vie active. Dans les antécédents pathologiques on ne trouve que trois épisodes dépressifs mineurs.

A la suite de dérobements répétés des jambes et d'une difficulté croissante à concentrer ses idées, elle vient consulter à la clinique des maladies du système nerveux. L'examen met en évidence une discrète hypertonie de type parkinsoniens. Un traitement associant Imipramine 50 mg, Amantadine 200 mg, Benzatropine 5 mg est institué.

Une semaine après le début de ce traitement s'installe un syndrome confusionnel qui persiste après remplacement de l'amantadine par 100 mg d'orphenadrine. Ce traitement est suivi pendant 1 mois puis la dose d'atropinique est réduite à 4 mg de Benzatropine pour toute thérapeutique, sans grande modification d'ailleurs de la symptomatologie qui persiste identique pendant plusieurs semaines. La vigilance est variable. Le plus souvent le patient est immobile, figée dans son lit ou présente des mouvements carphologiques. Elle ne réagit pas à l'arrivée de l'examinateur. Elle réagit aux stimuli nociceptifs pouvant alors invectiver l'examinateur mais les insultes sont stéréotypées. Aux stimulations extéroceptives elle ne réagit pas ou parfois se tourne vers l'examinateur en prenant un faciès étonné. Elle ne réagit pas à un stimulus inhabituel placé en périphérie de son champ visuel. Elle ne peut dire son nom, ni parler intelligiblement. Elle n'obéit pas aux ordres simples. Enfin, elle présente parfois des périodes d'agitation pendant lesquelles elle essaie de sortir de son lit. L'examen neurologique note par ailleurs une hypertonie oppositionnelle et des réflexes ostéo-tendineux vifs.

L'électroencéphalogramme montre un ralentissement global, du tracé sans élément pseudo-rythmique. Le liquide céphalo-rachidien, l'ionogramme, le gammaencéphalogramme, l'artériographie carotidienne sont normaux.

- Effet du traitement prolongé par l'amantadine

La dose quotidienne d'amantadine a été de 300 ou 500 mg d'amantadine. Les résultats des différents examens ont été semblables.

En trois à quatre jours, le malade bouge dans son lit, s'intéresse à l'arrivée de l'examinateur, identifie un objet inattendu, placé à la périphérie de son champ visuel. Les épreuves les plus fines sont cependant perturbées. Elle n'obéit qu'à trois ordres simples énoncés en même temps, ne peut répéter que 5 chiffres à l'endroit et 3 à l'envers, se trompe à l'épreuve des 3 papiers. Elle récupère une grande autonomie puisqu'lle marche, se lave, s'habille et mange seule.

On peut cependant mettre en évidence une détérioration certaine. Elle est modérément désorientée dans le temps et dans l'espace. La mémoire est perturbée de façon globale. Il n'y a pas de critique des histoires absurdes. Les définitions sont pauvres. Cependant la malade peut soutenir une conversation élémentaire.

Le tracé électroencéphalographique est très modifié, il existe un rythme alpha de base bien réparti, il est cependant peu réactif, mêlé à des éléments plus lents, asymétriques. L'arrêt du traitement entraîne une réapparition de l'hypovigilance que la reprise de l'amantadine fait rétrocéder à nouveau.

- Discussion :

Ainsi cette malade présentait initialement une symptomatologie extra pyramidale modérée. Une semaine après la mise à un traitement associant Amantadine et atropinique à doses modérées, elle a présenté un syndrome confusionnel. Cet état n'était pas en rapport avec un surdosage thérapeutique puisque l'arrêt de l'amantadine, la réduction progressive des atropiniques ne l'a pas fait disparaître. Il associait un trouble du comportement moteur fait d'inactivité et d'hypertonie oppositionnelle et la persistance d'un état confusionnel auquel se mêlaient des troubles de la vigilance.

L'amélioration a porté sur le comportement moteur puisque la malade a pu se lever et sur le comportement psychique faisant disparaître les troubles de la vigilance et réduisant le syndrome d'allure confusionnelle. La malade n'en est pas moins restée modérément détériorée.

Cette amélioration est bien en rapport avec le traitement par l'amantadine puisqu'elle a disparu à son arrêt et s'est reproduite lorsque le traitement a été repris.

Cas n° 22

Madame DUB.... 70 ans, droitière, a été hospitalisée pour une démence très particulière apparue au décours d'un malaise avec perte de connaissance.

L'examen neurologique notait des troubles modérés du tonus faits d'une légère hypertonie oppositionnelle et d'une tendance à l'hyperextension de la tête en position debout et un signe de Babinski à droite; la malade présente une vigilance normale et aucun trouble aphasique, apraxique ou agnosique évident au premier examen. Cependant elle est totalement indifférente à à ce qui l'entoure, reste au fauteuil sans bouger, oublie de manger, lors de l'entretien ses réponses sont inadaptées et on note une extrême labilité de l'attention.

L'électroencéphalogramme est très altéré. L'ensemble du scalp est occupé par des rythmes theta à 3 - 5 C/s amples, associés à un delta tempero-frontal. Le tracé est très peu réactif. Le gammaencéphalogramme l'artériographie carotidienne gauche n'ont pas montré d'anomalies significatives.

L'état de la malade s'aggrave progressivement au cours de l'année qui suit et elle meurt de complications de decubitus.

- Etude anatomique (Pr. Escouroile)

"Il existe un ramollissement bilatéral du territoire des artères cérébrales antérieures".

"Les lésions sont à prédominance antérieure affectant la face interne des deux lobes frontaux, en avant du genou du corps calleux. En arrière les lésions se poursuivent à la face interne de la première frontale prédominant du côté droit et ne paraissaissant pas atteindre le lobule para-central. Le territoire de l'artère polaire du côté gauche est intéressé par le ramollissement.

Ces lésions sont pigmentées, ce qui suggère une origine embolique".

- Effet de l'amantadine (300 mg par 24 heures en 3 prises orales)

L'amantadine a été donnée à plusieurs reprises et son effet a toujours été reproductible.

Cliniquement on note l'apparition d'une activité débordante (déplace les objets, suit les visites des médecins, fume la cigarette présentée, borde son lit).

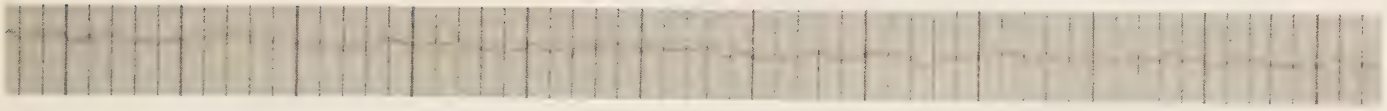
Cependant cette activité reste très peu élaborée et stéréotypée. La détérioration mentale est toujours évidente mais le contact, les gestes usuels de la vie sont considérablement améliorés.

L'électroencéphalogramme est considérablement amélioré. Il existe un alpha labile, faiblement réactif, associé à un rythme de base à 7 - 8 C./ s et surtout des bouffées d'éléments lents et amples de 2 C/s Le tracé est faiblement réactif.

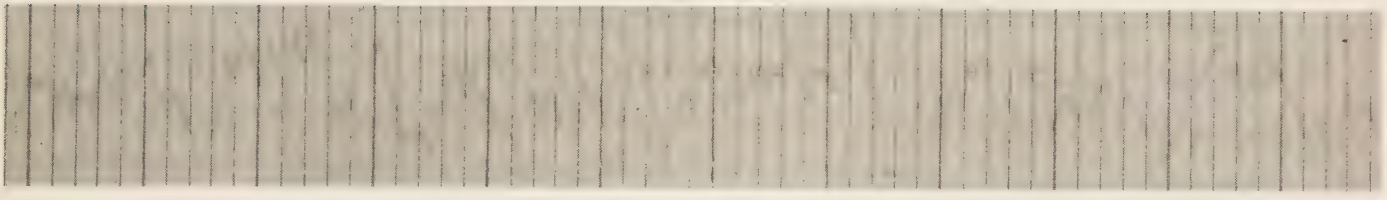
- Discussion :

L'amélioration a porté sur le comportement moteur. La malade inerte s'est mise à suivre la visite et à montrer une grande activité désordonnée.

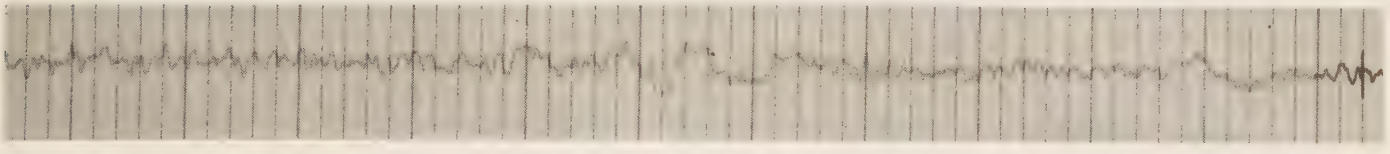
EVOLUTION DES ANOMALIES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES PRESENTEES PAR Mme DUB... - Cas N° 22



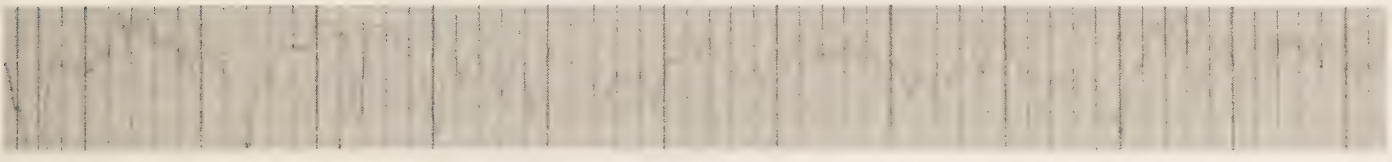
Le 25.8 - Amantadine 300 mg/24 h.



Le 28.8 - Pas de traitement



Le 19.9 - Amantadine 300 mg/24 h.



Le 2.10 - Pas de traitement

Sur le plan psychique l'amélioration a porté surtout sur l'apathie et sur le trouble de l'attention puisque la malade a été beaucoup plus adaptée à la vie de la salle et plus réactive.

Le rôle de l'amantadine dans ces transformations n'est pas douteux puisqu'elles ont disparu chaque fois que le traitement a été interrompu.

2° - Action moderée mais certaine

Cas n° 23

Monsieur DEL.... Philippe, 61 ans, est un hypertendu sévère depuis 10 ans lorsque survient, en 1971, un épisode confusionnel brutal et régressif qui laisse derrière lui un syndrome pyramidal droit, une aphasie amnésique, une hémianopsie latérale homonyme droite régressive, quelques troubles de l'orientation temporelle et une détérioration mentale vraisemblable.

Des anomalies postérieures à l'électroencéphalogramme et au gammaencéphalogramme ont fait craindre un processus expansif mais l'artériographie carotidienne gauche et l'encéphalographie gazeuse étaient normales.

Son état s'est aggravé par a-coups successifs dans l'année suivante rendant le malade hypovigilant, désorienté, avec des troubles diffus de la mémoire, des troubles importants du langage, des praxies et des gnosies. Les réflexes ostéotendineux sont tous vifs.

Le diagnostic de démence artériopathique est retenu.

1 - Etat avant amantadine :

- le malade est très hypovigilant. Son activité spontanée est nulle, parfois il ouvre les yeux. A l'arrivée de l'examinateur il ne tourne pas la tête, il faut le stimuler intensément pour obtenir une réponse.

- l'électroencéphalogramme montre un rythme alpha de 9 - 10 C/s de répartition postérieure, peu réactif. De plus en temporal, prédominant à

gauche, on note un rythme de 2 à 3 C/s surchargé d'un theta de 5 à 6 C/s.

2 - Après traitement par l'amantadine (300 mg par 24 heures, en trois prises orales).

Au 7e jour, il est beaucoup moins somnolent, garde constamment les yeux ouverts, suit les médecins des yeux au cours de la visite et s'intéresse à son examen. Au 8e jour de traitement apparaissent des mouvement anormaux associant un tremblement des deux membres supérieurs intéressant l'avant-bras et les mains, de faible amplitude, survenant au repos, pendant le mouvement et persistant au maintien de l'attitude, et une activité de préhension importante, sans grasping ni collectionnisme. De plus il est toujours plus éveillé, tend la main et ouvre la bouche sur ordre, essaie de partir, ce qu'il ne faisait pas avant.

Les modifications persistent au 14e jour de traitement. L'électroencéphalogramme est difficile à enregistrer en raison de l'agitation du malade. Il montre un rythme de base et un alpha de 8 C/s peu ample, associé à des rythmes plus rapides de faible amplitude. On retrouve le rythme lent temporal gauche. La stimulation lumineuse intermittente est sans effet.

L'arrêt du traitement est suivi au 5e jour d'une diminution de la vigilance, très nette et d'une disparition du tremblement et de l'activité de préhension.

Cas n° 24

Monsieur CHA... Fernand, 74 ans, hypertendu de longue date, présente depuis 1968 un syndrome pseudo-bulbaire qui s'est progressivement aggravé.

Il a une vigilance normale, une désorientation temporo-spatiale, des troubles globaux de la mémoire, des accès de rire et pleurer spasmodiques. De plus on note un syndrome pyramidal des 4 membres, avec une marche

à petits pas, une activité de préhension pathologique avec réflexe de la moue et des mouvements de succion.

1 - Etat avant amantadine :

Ce malade présente une vigilance à peu près normale. Son activité est diminuée; il reste fréquemment allongé sur son lit, ne faisant rien, participant peu à la vie de la salle.

L'électroencéphalogramme montre un rythme de base constitué par un alpha de 9 - 10 C/s, faiblement réactif. On note un rythme θ de 2 à 4 C/s survenant par bouffées, sur les régions bitemporales. La stimulation lumineuse intermittente est normalement supportée.

2 - Après traitement par l'amantadine (300 mg en trois prises orales)

- Au 3e jour, le malade dit et semble être plus "en forme". Au 7e jour, lui qui marchait 5 minutes le matin, se promène pendant 20 minutes. Le 8e jour, il déclare vouloir partir. De façon évidente il est beaucoup plus sthénique. Cet état persiste au 14e jour.

- l'électroencéphalogramme est modifié montrant un rythme peu ample, de bonne réactivité, mêlé à une activité rapide prédominant sur la région centrale.

L'arrêt du traitement s'accompagne d'un ralentissement net des activités du malade.

Cas n°25 - Histoire clinique :

Monsieur COS....Jean, 44 ans, jardinier, présente une démence mal classée, il est né prématuré au 6e mois. Depuis l'âge de 15 ans, après une chute de cheval, il présente une épilepsie associant des crises généralisées et des absences sur lesquelles le traitement a peu d'effet.

Les examens complémentaires ont objectivé une atrophie cérébrale mais la biopsie cérébrale n'en a pas permis le diagnostic histologique.

1 - Etat avant amantadine :

La vigilance est diminuée, le sujet s'oriente de façon inconstante au bruit, s'aperçoit de façon inconstante de la venue de l'examinateur, ne voit pas un objet inattendu amené dans la périphérie de son champ visuel, ne peut exécuter deux ordres simples de suite. Le langage spontané est rare, pauvre. La parole comme les gestes sont exécutés avec une étonnante lenteur. Le malade est grabataire et incontinent.

L'électroencéphalogramme est très altéré, montrant un rythme de base très labile et très lent (5 - 6 C/s) surchargé de rythmes lents 1 à 2 C/s non réactif avec des éléments paroxystiques généralisés.

2 - Effet de l'amantadine, 300 mg par 24 heures en 3 prises orales

Après 10 jours de traitement il est beaucoup plus vigilant, participe beaucoup plus à la vie de la salle, parle avec les infirmiers, et coopère à son alimentation. La parole et les gestes sont effectués beaucoup plus rapidement. Il parle spontanément et chante, est bien orienté, fixe bien les détails de la conversation, critique les histoires absurdes, commente les résultats sportifs, mais il persiste une importante acalculie.

L'électroencéphalogramme est amélioré. Il existe un rythme de base moins ample à 7 c/sec mêlé à des rythmes postérieurs. A deux reprises on note des bouffées d'éléments paroxystiques à front raide. Le tracé est un peu réactif.

4 jours après l'arrêt du traitement, la parole est à nouveau très ralentie, mais il s'aperçoit de l'arrivée de l'examinateur et identifie un objet amené à la périphérie du champ visuel. Au 8e jour il présente une période d'agressivité, avale plus lentement, somnole, il est beaucoup moins asthénique et ses gestes sont beaucoup plus lents et plus rares.

Cas n°26

Monsieur RAT.... Lucien, à 70 ans, lorsque débute son histoire neurologique. En 1966 l'examen retient des festinations, une attitude guindée, une marche penchée en avant, un faciès figé. En 1968, survient un épisode brusque, régressif, de confusion mentale. En 1969, les troubles de la marche s'accentuent. En 1969, la marche autour du lit est seule possible, il est modérément désorienté et présente quelques troubles sphinctériens. En 1970, apparaît une symptomatologie extra-pyramidale franche avec akinésie et hypertonie. Deux ans après son hospitalisation, on note de plus un Babinski bilatéral, un pollico-mentonnier bilatéral, une diminution de l'amplitude des mouvements de verticalité du regard. Malgré l'absence d'hypertension on retient le diagnostic d'état lacunaire.

1 - Etat avant l'amantadine :

- la vigilance du malade est normale. Il est discrètement désorienté et l'étude des fonctions supérieures met en évidence une détérioration modérée.

- l'électroencéphalogramme met en évidence une activité de base à 7 C/s instable et de mauvaise réactivité. On observe des rythmes delta de 1 à 2 C/s antérieurs, intermittents semblant correspondre à des troubles de la vigilance. L'hyperpnée et la S.L.I. sont inefficaces.

2 - Action de l'amantadine, 300 mg par 24 heures, en trois prises orales

Au 3e jour il se sent moins raide. Objectivement il est plus actif, range ses affaires, participe plus. Cet état de chose est aussi évident au 7e jour. Au 8e jour du traitement a eu une nuit très agité (ce qui n'avait pas été noté auparavant), claquait des dents, parlait haut, Le lendemain il était discrètement confus aux dires de sa femme. Au 14e jour l'impression d'un effet favorable de l'amantadine persiste.

- l'électroencéphalogramme est modifié, l'alpha est pratiquement absent. Le tracé est formé par des rythmes de 6 à 8 C/s auquel se

superposent des rythmes rapides, tous de faible amplitude. La réactivité à la S.L.I. est d'aspect normal.

- l'arrêt du traitement n'entraîne pas d'aggravation évidente.

- DISCUSSION

Nous avons réuni ces quatre observations parce que l'efficacité clinique nous est paru appréciable sans être pour autant spectaculaire et que les modifications électroencéphalographiques étaient nettes.

Il s'agit de trois démences artériopathiques et d'une démence mal classée.

L'amélioration clinique a surtout consisté en une stimulation de la vigilance sans pour autant que les capacités opérationnelles paraissent accrues. Une participation aux évènements extérieurs meilleure.

Les modifications électroencéphalographiques ont été constantes et consistent en une accélération du rythme de base et une diminution des éléments lents delta ou theta et une diminution de l'amplitude du tracé.

3° - Observations où l'action de l'amantadine est discutable :

Cas n°27

Monsieur GAL.... Robert, 78 ans, diabétique et hypertendu a été hospitalisé à la suite d'accidents neurologiques successifs survenus depuis trois ans.

C'est un malade grabataire, hypovigilant. Cependant lors des stimulations vives et répétées il ouvre les yeux, comprend les ordres simples, parle avec un vocabulaire extrememement réduit. Il existe un syndrome pyramidal des quatre membres et quelques troubles de la déglutition. Le diagnostic de démence artériopathique a été retenu.

Le traitement prolongé par 300 mg d'amantadine par 24 heures n'a pas entraîné d'amélioration clinique.

	ESSAI EN SIMPLE AVEUGLE								ESSAI EN DOUBLE AVEUGLE					
	DALIOS	FUNGFELD	MILLAC	HUNTER	SERRATRICE	CASTAIGNE	RAO	SCHWAB	BARBEAU		GILLIGAN		PARKES	
									A	P	A	P	A	P
Troubles psychiatriques														
hallucinations		1	1			2			2	1				
hallucinations visuelles	2								1	1				
hallucinations auditives														
confusion		1	1		1			+	2				0	5
anxiété														
tête vide				1									3	3
hypomanie														
somnolence après la prise	3													
énervement						2								
Troubles du sommeil														
endormissement											1	0		
insomnie	1	3	+		3	15		+	2	0				
réveil matinal											2	1	4	3
cauchemars			+			3			1	1	2	1	2	2
agitations nocturnes						2								
Troubles digestifs														
nausées		1				5					3	0	0	5
vomissements						5					1	0	1	0
anorexie						1		+	1	0			1	
diarrhée					+									
douleurs abdominales		1						+			3	1	2	0
hoquet						1								
constipation						1								
Troubles cardio-vasculaires														
hypotension		3							1	0				
hypotension orthostatique	1													
pseudo-vertiges	2	1			1		1	+	2	1	5	4	3	6
palpitations														
troubles visuels	2													
bouffées de chaleur														
Troubles neurologiques														
convulsions								+						
myoclonies				1										
mouvements anormaux											1	0		
sécheresse de la bouche	4	6		1	+									
Oedèmes						1			1	0				
Livédo														
Nombre de malades	62	25	32	17	21	50	20	22% sur 163	5	4	3	6	3	5

- Effet de l'administration de 600 mg d'amantadine en une prise per os

Cliniquement l'effet a été nul.

Dix heures avant l'administration on observait un électroencéphalogramme extremement perturbé de façon diffuse fait d'un rythme delta de 2 - 3 C/s seconde et d'amplitude importante, généralisé et non réactif.

Deux heures après l'administration d'amantadine on observe des modifications sensibles, le rythme delta a disparu pour faire place à un rythme theta de 3 - 4 C/s et son amplitude a nettement diminué.

Cas n° 28 - .

Les antécédents de Monsieur BUT.... Jean-Baptiste, éthylique et comitial nous sont totalement inconnus.

L'examen met en évidence une détérioration mentale avec des troubles mnésiques globaux et un syndrome pyramidal des quatre membres.

L'électroencéphalogramme est normal, l'artériographie carotidienne gauche révèle une irrégularité de calibre des grosses artères évoquant un athérome diffus et un déroulement de la cérébrale antérieure. L'encéphalographie gazeuse montre une grosse dilatation ventriculaire avec une exagération des images des sillons corticaux.

Le diagnostic d'atrophie cérébrale est donc certain, mais la part qu'il convient de faire à l'éthylisme et à la maladie artérielle est difficile à délimiter.

1 - Etat avant amantadine :

Le malade présente une vigilance normale, mais il est très calme depuis plusieurs mois, spontanément, parle peu ou pas, mais répond aux questions. Il a une activité spontanée minime, mais mange, se lave seul et marche un peu.

L'électroencéphalogramme montre un rythme de base alpha à 7 C/s de réactivité médiocre, mêlé à des éléments θ de faible amplitude, l'hyperpnée et la stimulation lumineuse intermittente sont inactives.

2 - Effet de l'amantadine :

Au troisième jour le malade est plus coopérant.

Au 7e jour, il est amélioré sensiblement, proteste, tient des propos sur la politique, ce qu'il n'avait jamais vais avant, Mais son activité motrice ne semble guère modifiée.

L'électroencéphalogramme est fait d'un rythme alpha labile à 8 C/s inconstamment réactif, associé à des éléments de faible amplitude. Dans l'ensemble il semble plus activé que le tracé précédent.

A l'arrêt du traitement on ne note pas d'aggravation.

Cas n° 29

Monsieur DUP.... a 68 ans lorsque commence son histoire neurologique. C'est un ancien marin-pécheur qui avoue avoir bu deux litres de vin par jour. Au cours d'une infection pulmonaire avec fièvre à 40°, il présente de façon semble-t-il brutale, un trouble de la conscience. L'examen trouve une confusion mentale, un syndrome pyramidal des 4 membres et des mouvements anormaux dont les caractères font hésiter entre myoclonies et flapping tremor.

Le bilan hépatique, l'électroencéphalogramme sont normaux. L'amoniémie est un peu élevée. Une encéphalographie gazeuse montre une dilatation modérée du 4e ventricule.

Sous traitement symptomatique et vitaminothérapie les troubles de la vigilance s'effacent ce qui permet la mise en évidence d'un syndrome cérébelleux statique et cinétique des 4 membres rendant le malade grabataire et très dysarthrique. Il y a en outre une détérioration intellectuelle. L'étiolo-

gie de cet accident n'a jamais été affirmée avec certitude. Une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, un accident vasculaire dans le territoire vertébro-basilaire ont été évoqués.

1 - Etat avant l'essai

Le malade est toujours très calme, bouge très peu sur son lit, ne parle pas spontanément, ne participe pas à la vie de la salle, ne se plaint pas. L'étude des fonctions supérieures met en évidence une détérioration, une déficience globale de la mémoire, une impossibilité de calcul élémentaire; une compréhension des histoire simples mauvaise et aucune critique des histoires absurdes.

Un électroencéphalogramme montre un rythme de base à 6 C/s de répartition postérieure et incomplètement réactif. De plus il existe un rythme theta frontal bilatéral, intermittent. Le stimulation lumineuse intermittente et l'hyperpnée sont inactives.

2 - Effet de l'amantadine (300 mg/24 h, en trois prises orales)

Au troisième jour le malade se déclare spontanément mieux, mais ne peut expliquer pourquoi et dit dormir mieux.

Au septième jour, les infirmiers le trouvent plus coopérants, mais il déclare vouloir partir.

Au 14e jour aucun nouveau progrès n'a été enregistré.

Il est difficile de conclure sur une efficacité réelle de l'amantadine.

L'électroencéphalogramme, d'enregistrement difficile en raison de l'agitation montre que l'alpha est absent, l'activité corticale est peu ample, on note quelques rythmes θ de répartition postérieure, la réactivité est faible.

On observe aucune modification notable lors de l'arrêt du traitement.

Cas n° 30 - Histoire clinique

Monsieur PER.... 68 ans, est éthylique et hypertendu. Un mois avant son hospitalisation il a présenté, brutalement une hémiparésie droite associée à un trouble du comportement qualifié par sa femme de désintéressement.

Alors que le déficit moteur régressait, survient brutalement un syndrome confusionnel. A l'examen on note de plus un syndrome pyramidal des 4 membres. Le liquide céphalo-rachidien est hémorragique. L'artériographie carotidienne gauche est normale, de même que le gammaencéphalogramme et le transit isotopique du liquide céphalorachidien. Il est conclu à une démence artériopathique.

L'amantadine à la dose de 300 mg par jour per os semble entraîner une amélioration clinique discrète.

C'est à 700 mg par jour qu'une amélioration a été nette.

1 - Avant traitement par l'amantadine :

Le malade était le plus souvent immobile, allongé sur son lit, ne se tourne que lentement et avec retard à l'arrivée de l'examinateur, répond très brièvement aux questions.

L'électroencéphalogramme avant traitement montre un rythme de base alpha avec de façon intermittente, des éléments delta nets dans la région temporale gauche.

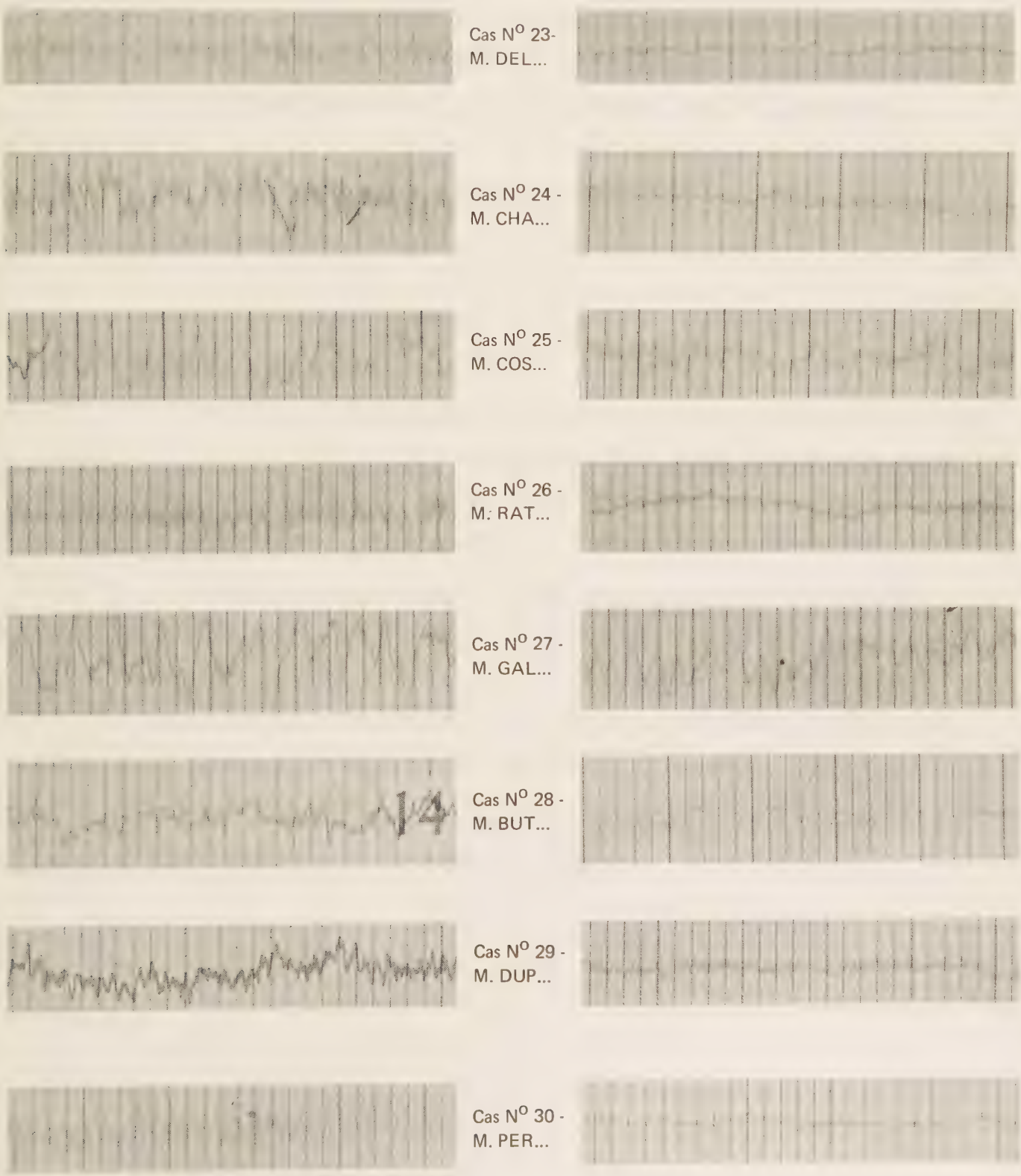
2 - Effet du traitement par l'amantadine à 700 mg par jour

Le patient est plus sténique. Il est assis sur son lit, se tourne à l'arrivée de l'examinateur et engage une conversation avec lui. Cependant les performances sont identiques aux épreuves de calculs, de répétitions, aux exécutions d'ordres.

L'électroencéphalogramme est activé. Le rythme alpha est plus largement réparti, le rythme delta a disparu.

EVOLUTION DES ANOMALIES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE DEMENTS TRAITES PAR L'AMANTADINE

Avant Amantadine — Amantadine 300 mg/24 h. per os



Cas N° 23 - M. DEL...

Cas N° 24 - M. CHA...

Cas N° 25 - M. COS...

Cas N° 26 - M. RAT...

Cas N° 27 - M. GAL...

Cas N° 28 - M. BUT...

Cas N° 29 - M. DUP...

Cas N° 30 - M. PER...

N.B. - Les dérivations électroencéphalographiques présentées sont les mêmes pour chaque malade.

- Discussion

Ces quatre cas ont en commun une réactivité clinique difficile à préciser lors du traitement par l'amantadine. Il est certain que l'efficacité n'a pas été bien grande. On ne peut dire si les impressions cliniques retenues sont le fait d'un effet placebo ou d'un effet stimulant réel de la drogue chez ces malades.

Par contre l'activation électroencéphalographique est certaine même si elle est parfois modérée.

4° - Résultats et conclusion

L'action de l'amantadine sur ces 10 déments a été variable. Deux malades ont été spectaculairement améliorés, quatre en ont tiré un bénéfice discret, mais réel. Enfin pour quatre autres malades il est difficile de se prononcer sur un éventuel bénéfice apporté par l'amantadine.

L'amélioration clinique a porté surtout sur les troubles de l'attention et du comportement moteur. Il est probable que l'amélioration importante des performances intellectuelles observées dans deux cas sont en rapport avec la régression du déficit de la vigilance, car, même dans ces deux cas, les malades sont resté manifestement détériorés.

Enfin l'électroencéphalogramme, qui était toujours ralenti, chez ces 10 éléments, a été constamment activé.

oOo

- VI -

VI - DISCUSSION ET CONCLUSION

Les études expérimentales nous ont montré que l'amantadine avait une action éveillante à partir de 3 mg/kg chez le rat et qu'à des doses plus fortes 30 mg/kg, elle antagonisait l'hypnose due aux barbituriques.

Les mécanismes de cette action psychostimulante ne semblent pas faire intervenir les catécholamines ni la substance réticulée mésencéphalique. Il s'agirait d'une action située à un niveau supérieur, diencéphalo télencéphalique sans que l'on ait pu avec précision déterminer les structures et les circuits neuronaux intéressés.

Ces constatations nous font penser que les modifications cliniques et électro-encéphalographiques observées après l'ingestion de fortes doses d'amantadine dans les comas métaboliques, ne sont pas seulement la conséquence de l'évolution spontanée de ces affections, mais bien le fait d'une action éveillante. En effet, constamment nous avons observé une activation électro-encéphalographique. L'amélioration du trouble de la vigilance est discret et inconstant sur les comas barbituriques, elle semble pouvoir être plus importante sur les comas hépatiques.

L'action particulièrement efficace de l'amantadine chez des malades présentant des lésions mésencéphaliques correspond bien aux faits expérimentaux observés chez le rat. L'absence d'activation par l'amantadine d'un malade présentant une hémorragie capsulo-thalamique peut être interprétée par l'existence d'une souffrance des principaux circuits diencéphalo télencéphaliques qui ne sont plus alors activés par l'amantadine. Enfin, l'absence d'activation chez un malade présentant une lésion protubérantielle peut amener les remarques suivantes : on sait le caractère peu ample et rapide de l'électroencéphalogramme observé lors des lésions de cette région et l'on se rappelle chez notre malade l'existence d'un syndrome pyramidal.

Ces deux faits peuvent expliquer l'absence de réactivité clinique et électro-encéphalographique de notre malade lors de l'administration de l'amantadine puisque cette substance tend à modifier l'EEG dans le même sens.

Enfin, l'effet psycho stimulant observé chez un certain nombre de déments nous a semblé procéder à la fois de l'amélioration des troubles extra pyramidaux et des troubles de la vigilance qui étaient associés à la détérioration dans le tableau démentiel.

Ainsi chez l'homme, l'amantadine possède des propriétés psycho-stimulantes nettes à des doses de l'ordre de 10 à 20 mg/kg par 24 heures. Il semble que cette action se fasse par l'intermédiaire de structures diencéphalo-télencéphaliques.

Il semble un peu tôt pour mesurer l'intérêt thérapeutique d'une telle action psychostimulante. La discrétion de l'action éveillante observée dans les comas d'origine toxique ou métabolique ne nous autorise pas à penser qu'un intérêt thérapeutique réel pouvait être apporté par l'amantadine dans le traitement de ces comas. C'est dans un domaine plus spécifiquement neurologique que l'action psycho stimulante de l'amantadine semble pouvoir avoir un intérêt thérapeutique réel. Elle améliore certainement la condition de certains malades présentant des démences d'origine variée. Par extension, ne peut-on penser qu'à des doses raisonnables, elle pourrait avoir une utilité en gériatrie.

oOo

CHAPITRE IV

AUTRES EFFETS DE L'AMANTADINE

REVUE DE LA LITTERATURE
ET
OBSERVATIONS PERSONNELLES.

AUTRES EFFETS DE L'AMANTADINE

I - En pathologie neurologique en dehors des syndromes parkinsoniens et des troubles de la vigilance.

A - Action sur les manifestations extra pyramidales main par les neuroleptiques

B - Action sur la dyskinésia tarda

C - Amantadine et chorée

D - Action sur les dystonies

F - Amantadine d'affections neurologiques d'origine virale

G - Amantadine et S.L.A.

II - Action de l'amantadine en psychologie et en psychiatrie

III - Effets secondaires :

A - Etude synthétique

B - Etude analytique

C - Intoxication aiguë par l'amantadine

D - Conclusion

oOo

I - AMANTADINE EN PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE EN DEHORS DES SYNDROMES PARKINSONIENS ET DES TROUBLES DE LA VIGILANCE

Il n'est pas étonnant qu'on ait fait un grand nombre d'essais thérapeutique avec l'amantadine vu son interférence avec la physiologie des catécholamines et la place que celles-ci tiennent parmi les neuro-transmetteurs centraux.

A - Action sur les manifestations extra-pyramidales induites par les neuroleptiques :

Une première étude (Kelly, 1971) fut faite sur 10 patients (5 hommes et 5 femmes) de 18 à 37 ans dont 6 présentaient une schizophrénie, traités par halopéridol (20 et 40 mg/24 h)), Trifluopérazine (20 mg/24 h), perphénazine (32,40 et 120 mg/24 h), chlorpromazine (400 et 800 mg/24 heures).

Après l'apparition de troubles extra-pyramidaux, l'amantadine fut donnée, en fonction des besoins, soit à la dose de 100 mg, soit à la dose de 200 mg.

L'intensité de la réponse est jugée ainsi :

Intensité de l'action de l'amantadine	marquée	modérée	minime
Nombre de cas	5	4	1

Les auteurs notent l'importance de l'amélioration de l'acathisie.

On opposera à ce rapport d'autres constatations contradictoires faites chez des malades traités depuis longtemps par les neuroleptiques et présentant ce que les auteurs ont appelé, à tort pour certains, dyskinesia tarda, et qui n'était en fait qu'un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques et persistant à l'arrêt de ceux-ci.

Wale (1971) rapporte deux succès de l'amantadine, Menen (1972) constate 3 échecs et Crane (1971) en constate 9, cependant ces deux derniers auteurs signalent une diminution discrète de l'akinésie.

B - Amantadine dans le traitement de la dyskinesia tarda, stricto-sensu :

Une mise au point s'impose pour définir cette affection. Pour la majorité des auteurs (Kazamatsuri, 1971; Decker, 1971; Crane 1971), il s'agit d'un syndrome hyperkinétique, fait de mouvements anormaux de la bouche, de la face, du tronc et des membres survenant chez des sujets traités depuis longtemps par les neuroleptiques, persistant et pouvant même s'exagérer à leur arrêt. L'unanimité n'est pas réalisée sur le terme de dyskinesia tarda puisque nous venons de voir que Vale (1971) a utilisé le terme de dyskinesia tarda pour désigner les syndromes extra pyramidaux pseudo parkinsoniens observés au cours des traitements neuroleptiques prolongés et persistant à l'arrêt de ce traitement.

Une hypothèse pathogénique a été avancée pour expliquer la dyskinesia tarda, dans sa première acception (Ringel, 1971, Kazamatsuri, 1971), il existerait après traitement par les neuroleptiques une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques responsables de l'hyperkinésie. Dans cette hypothèse le traitement de la dyskinesia tarda ne serait pas les drogues dopaminergiques mais plutôt les drogues antidopaminergiques.

Les résultats du traitement par l'amantadine de ces états de dyskinesia tarda, stricto sensu, sont contradictoire. Decker (1971) trouve chez 6 femmes schizophrènes traitées, une action très importante : soit une cessation totale, soit une amélioration significative.

A l'inverse Crane (1971) chez 9 malades présentant un pseudo-parkinsonisme induit par les neuroleptiques et une dyskinesia tarda, ne trouve aucune efficacité de l'amantadine (200 puis 400 mg/24 h). Il rapporte de plus 22 cas traités par l'amantadine sans succès.

C - Amantadine et chorée :

Un traitement prolongé plusieurs mois par l'amantadine à la dose de 200 à 300 mg/24 h a été essayé chez 5 chorées de Huntington dans leur forme choréique habituelle (Scotti, 1971). Des contrôles avec un placebo ont été faits. Aucune amélioration nette n'a été observée sur les mouvements anormaux. Cependant la marche fut facilitée une fois, et une autre fois l'adjonction de l'amantadine à l'halopéridol entraîna une amélioration nette et contrôlée. L'humeur a été améliorée dans laplupart des cas.

Ces résultats ont été analysés par Wiener (1972) qui ne s'étonna pas de la non amélioration des mouvements choréiques par l'amantadine, rapportant ceux-ci avec Klawaus (1970) à une hyper sensibilité des récepteurs dopaminergiques, l'aggravation des mouvements choréiques allant dans ce sens.

D - L'amantadine sur les dystonies

Gordon (1971) rapporte un cas de torticolis spasmodique chez une femme de 71 ans, améliorée par l'halopéridol, qui a dû être interrompu en raison de ses effets secondaires, et définitivement amélioré par 200 mg d'amantadine. Aucune contre épreuve n'a été faite. A l'opposé Bigwood (1972) rapporte 5 échecs de l'amantadine donnée dans un essai thérapeutique ouvert.

Dans notre expérience l'action de l'amantadine sur les dystonies est très variable.

Cas n° 31

Madame L'EL... présente une dystonie depuis 1967 associant un torticolis, une attitude anormale du tronc et des mouvements anormaux d'allu-

re choréique du membre supérieur droit. Un traitement par l'halopéridol a eu un succès transitoire. L'alpha méthyl Dopa puis le sulpiride ont été sans effet.

L'amantadine, 300 mg par 24 heures, a entraîné une amélioration importante de l'attitude dystonique et des mouvements anormaux. Cette amélioration dure depuis huit mois et a été reproductible après un arrêt.

Cas n° 32

Monsieur MAR..... 54 ans est venu consulter pour une attitude anormale de la tête apparue il y a trois ans. L'interrogatoire ne note aucun antécédent personnel ou familial, il n'y a pas de particularité ethnique.

A l'examen on note une attitude anormale de la tête et du cou, permanente, faite d'une ante et latéro flexion dela tête qui cède à la volonté mais qui se reproduit dès que le malade relâche son attention.

Le traitement ouvert par l'amantadine, 200 puis 500 mg par 24 heures a entraîné une amélioration évidente du trouble, l'anteflexion a disparu mais une latéro flexion modérée persiste.

Ces résultats ont été stables pendant 8 jours durant lesquels a été observé le malade. A la consultation, 1 mois après, le bénéfice thérapeutique persistait.

Cas n° 33

Le jeune TIS... a 18 ans lorsqu'il entre à la Clinique des maladies du système nerveux.

En fait on lui connaît une attitude dystonique depuis l'âge de 6 mois. Rarement il présente au repos une attitude normale, le plus souvent sa tête est en hyperextension et ses membres supérieurs sont dans une posi-

tion anormale, ses deux bras étant en rétropulsion, presque à l'horizontal et en adduction, si bien que ses coudes se rejoignent derrière la base de son cou, l'ensemble évoquant des ailes repliées. A ceci s'ajoutent des mouvements anormaux faits de brèves secousses d'allure myoclonique des deux membres supérieurs et d'une note athétosique lors du mouvement volontaire des deux membres supérieurs.

A ces troubles extra-pyramidaux s'associe une discrète débilité difficile à apprécier en raison de l'absence de toute scolarisation, et un retard statural et pubertaire.

Aucun élément étiologique n'a été apportée par l'enquête familiale ni par l'étude des divers métabolismes.

L'apomorphine injectée en intra veineux a entraîné une cédation rapide et transitoire de l'attitude dystonique et des mouvements anormaux.

L'halopéridol (3 X 15 gouttes par 24 heures) a entraîné une aggravation des troubles.

L'amantadine (300 mg par 24 heures puis 600 mg par 24 heures pendant 7 jours) a entraîné un énervement du patient sans modifier les troubles extra-pyramidaux.

La L - Dopa, puis la L - Dopa associée à un inhibiteur de la dépadécarboxylase n'ont pas eu d'effet.

Cas n° 34

Monsieur CA.... est un sujet malien présentant depuis l'âge de 36 ans une symptomatologie extra-pyramidale qui, après deux ans d'évolution associe une attitude dystonique faite d'une rotation de la tête et du tronc vers la droite, d'une hyper extension de la tête et d'un abaissement de l'épaule droite et des mouvements anormaux de rotation axiale de la tête et du cou, de faible amplitude et de rythme lent (1 à 2 s) il n'y a pas de dystonie familiale.

L'amantadine est essayée à la dose de 200 mg par 24 heures pendant 30 jours, sans effet significatif.

La L - Dopa donnée pendant 18 jours (jusqu'à 2,5 g par 24 heures) est mal supportée et n'a pas plus d'effet.

Il est difficile de conclure sur l'action de l'amantadine sur les dystonies à partir d'observations aussi disparates. On notera simplement que son efficacité n'est pas constante mais qu'elle a pu être importante. La conclusion pratique semble devoir être la nécessité d'un traitement d'essai par l'amantadine devant une dyskinésie.

E - Action sur le tremblement essentiel :

Aucune action de l'amantadine n'a été observée sur un cas de tremblement essentiel.

Cas n° 35

Monsieur LUG.... 65 ans présente depuis plus de cinq ans un tremblement essentiel. L'amantadine a été essayée pendant plus d'un mois aux doses de 200 puis 300 mg par jour. Aucun effet thérapeutique n'a été noté.

F - Amantadine et affection neurologique d'origine virale :

Il n'est pas de notre objet d'étudier l'action antivirale de l'amantadine. On se bornera à signaler qu'une action prophylactique des infections par les virus para influenzae chez l'animal et chez l'homme a été prouvée (Togo 1968, Galbraith 1969, Wendel, 1966).

Cette action serait due à une diminution de la pénétration intracellulaire du virus (Hoffmann, 1965; Goedemans, 1967), dont le mécanisme est discuté (Goedemans, 1970 ; Soupart).

Une certaine efficacité thérapeutique a été observée dans les affections grippales sans inhibition du taux des anticorps (Galbraith, 1971).

Expérimentalement il n'y a pas de différence significative chez les souris traitées par l'amantadine avant (2 jours) ou après (90 jours) l'inoculation intra cérébrale du virus de la scrapie alors qu'une action préventive existe pour les virus influenzae (Cochran, 1971).

L'amantadine a été essayée dans la Pan encéphalite subaiguë sclérosante. Sur 6 cas étudiés, l'auteur ne peut mettre en évidence de différence significative (Haslan, 1969).

G - Amantadine et scloérose latérale amyotrophique :

Norris (1972) a essayé chez 20 patients souffrant de S.L.A. sans observer d'amélioration de cette affection. Cependant il observe deux aggravations cédant à l'arrêt de l'amantadine et se reproduisant à la reprise du traitement.

oOo

II - AMANTADINE EN PSYCHOLOGIE ET EN PSYCHIATRIE

1 - On a recherché l'action de l'amantadine sur des tests psychologiques :

a) - Un travail a été fait sur 24 parkinsoniens soumis à un traitement par l'amantadine (200 mg) associé à un atropinique (Gerstenbrand, 1971)

Au test des symboles de chiffres (Hamburg-Weschler) qui utilise les capacités associatives et mnésiques, il existe une différence significative à 5 % entre les performances du groupe avant traitement et après traitement en faveur de celui-ci.

Au test des biffages (test d2 Brickenkamp) qui utilise les capacités de concentration, il existe des améliorations significatives à 5 % entre le groupe traité et le groupe non traité pour le nombre total des éléments barrés, les fautes par défaut, la variabilité de l'attention.

Au contrôle de la mémoire des nombres (test de Arnold-Kohlmann) qui utilise la mémoire immédiate, il existe entre les sujets avant et après traitement une amélioration non significative (seuil à 10 %).

Il est certain que ces résultats appellent quelques commentaires : il s'agit de parkinsoniens et non de sujets normaux. Il n'y a pas de groupe témoin véritable puisque le sujet dans la première expérience n'a pas de traitement. Enfin l'expérimentation n'est pas aveugle.

Ainsi les résultats de ces différents tests doivent-ils être prudemment appréciés.

b) - Une deuxième étude utilise des étudiants (23, 9 ans, d'âge moyen, volontaires, rétribués et intéressés au rendement)

Après habituation au test, on compare le résultat de l'amantadine (200 mg) et du placebo administrés en double aveugle (Seus, 1970).

- la mesure du temps de réaction (appareil ED 4) ne montre pas de variation significative.

- au test de biffage (test de Brickenkamp) il y a sous traitement une diminution des performances qui n'est pas significative.

- au test de calcul continu de Pauli peu de variables diffèrent. Cependant on note une diminution significative o P 0,1 des erreurs, entre la 9e et la 12e minute et la 21e et la 24e minute; après traitement par l'amantadine).

- curieusement les sujets traités ont systématiquement estimé que leurs capacités étaient réduites sous l'action du médicament. Ceci atteignait la signification de $P < 0,1$ pour la concentration et l'ardeur au travail, les autres paramètres étudiés (bonne forme, activité, détente) n'étaient pas modifiés de façon notable.

2 - Amantadine dans la dépression (Vale, 1971)

Une étude a été faite portant sur 40 malades répartis en deux groupes, recevant en double aveugle amantadine (200 mg et 100 mg), ou placebo. Ces malades étaient tous adressés pour syndrome dépressif chronique.

Le nombre des malades améliorés sous amantadine est significativement ($P< 0,001$) supérieur à celui sans placebo. Le critère principal était le score au self-rating dépression scale de Zung. La variation des moyennes de cette évaluation est encore significative à 5 %.

L'efficacité antidépressive de l'amantadine est inférieure à celle de l'amitryptiline en utilisant la même méthode.

oOo

III - EFFETS SECONDAIRES

A - Etude synthétique :

De nombreux auteurs n'ont pas noté d'effets secondaires dus à l'amantadine lors des essais thérapeutiques et tous s'accordent à penser qu'il y a peu d'effets génants.

En retenant les effets indésirables rencontrés dans diverses publications, on peut dresser le tableau suivant (voir page suivante).

B - Etude analytique de certains effets secondaires :

1 - Les hallucinations

Les hallucinations visuelles de Dallos étaient associées à des atropiniques (benzatropine) et ont disparu avec la réduction des doses déatropiniques.

Le cas de Millac était traité par atropiniques.

Les deux cas de Castaigne avaient des atropiniques et les hallucinations ont disparu à l'arrêt de ceux-ci.

Cependantcelle de 2 des 4 cas de Laplane n'ont pas cédé à l'arrêt des atropiniques.

Nous rapportons un cas d'hallucinations survenu après un traitement de 600 mg d'amantadine par 24 heures.

Cas n° : 36

Monsieur CON.... 58 ans, présente une maladie de Shy et Dragger. Son histoire neurologique commence à 53 ans par des troubles sphincté-

tériens. Il présente alors des alternances d'incontinence urinaire et de rétention, associée à une baisse de la libido progressivement croissante. Vers 55 ans apparaissent un déséquilibre à la marche, une maladresse dans les gestes précis, que l'examen neurologique rapporte à un syndrome cérébelleux modéré, statique et cinétique, et une hypotension orthostatique à pouls invariable d'importance croissante empêchant, à partir de 57 ans, toute station debout malgré les thérapeutiques multiples.

C'est ainsi que l'on est amené à donner de la Dopa (11 jours jusqu'à 3 g par 24 heures). La Dopa associée à un inhibiteur de la décargoxylase (6 jours) et l'amantadine d'abord à 300 mg par 24 heures/4 jours puis à 600 mg/24 h/4 jours n'entraine pas d'amélioration significative de l'hypotension.

Par contre dès le passage à 600 mg par 24 heures apparaissent des hallucinations. Les hallucinations auditives sont perçues toute la journée, elles sont peu intenses, se faisant sur un mode agréable, le malade entendait de la musique classique qu'il a cependant du mal à identifier bien qu'il soit mélomane. Elles sont bien critiquées par le malade et ne l'empêchent pas de tenir une conversation. Elles s'associent à des hallucinations visuelles survenant par périodes de quelques secondes, survenant tout au long de la journée avec un maximum vespéral. Elles étaient également vécues sur un mode agréable, le malade se voyant le plus souvent à un banquet. Elles sont bien critiquées par le malade. De plus il décrit des difficultés à l'endormissement, un réveil précoce et surtout une intense activité onirique.

Ces troubles ont persisté pendant les 4 jours du traitement 600 mg et ont disparu à l'arrêt de celui-ci. Le malade ne recevait pas d'autre traitement.

2 - Troubles digestifs :

a) - Sécheresse de la bouche :

Les 6 cas de Fungfeld avaient des atropiniques à dose constante.

b) - Nous avons rapporté plus haut (cas n° 2) des nausées, des vomissements survenus à deux reprises lors du début du traitement par 300 mg

par 24 heures d'amantadine. Au deuxième essai une administration progressive de l'amantadine a limité l'intolérance digestive.

3 - Troubles neurologiques :

a) - Myoclonies et convulsions :

Le cas de Hunter présentait des myoclonies pendant le sommeil cédant spontanément.

Schwab rapporte la possibilité de convulsions avec une dose de 800 mg qu'il n'a pas observées lui-même.

Une observation de myoclonies généralisées a été faite à la Salpétrière dans le service du Professeur Lhermitte.

Cas n° : 37

Madame QUA... Albertine, 56 ans, a été suivie à la clinique neuropsychologique pour un état évoquant une maladie d'Alzheimer. En 1968 elle vient consulter pour des troubles du langage associés à un signe de Babinski droit.

Deux ans après dux troubles articulatoires s'associent un important manque du mot, des troubles despraxies idéatoires et idéomotrices, une acalculie et une agraphie; tous les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. En 1971, elle présente un grand syndrome aphaso-apraxo-agnosique et un syndrome pyramidal des 4 membres. Une étude psychométrique montre une détérioration très importante qui confirme l'impression donnée par les troubles du comportement en salle.

L'EEG est cependant asymétrique, montrant des anomalies lentes prédominant à gauche avec des éléments pointus dégradés survenant lors de l'hyperpnée. Le gamma encéphalogramme est normal, l'artériographie carotidienne gauche et l'encéphalographie gazeuse montrent une importante dilatation ventriculaire. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est retenu.

Un traitement par 300 mg puis 500 mg par jour d'amantadine est institué.

Au 8e jour apparaissent des myoclonies généralisées touchant les quatre membres et la tête, survenant spontanément et lors de l'ébauche d'un mouvement et du maintien d'une attitude. La réduction de la posologie à 2 gélules d'amantadine laisse persister des myoclonies d'intention.

L'électroencéphalogramme est modifié montrant une accélération et un aplatissement du rythme de fond, et des pointes ondes généralisées à maxima temporal accompagnant les clonies de la tête.

Un traitement de 1 g de L Dopa associé à l'amantadine est donné 3 semaines après. Il ne semble pas exagérer la survenue des myoclonies.

L'arrêt de l'amantadine et de la L - Dopa est suivi, deux jours après, de la disparition des myoclonies.

L'effet de l'amantadine et de la L - Dopa sur la symptomatologie démentielle présentée par la malade n'a pas semblé significative.

b) - Mouvements anormaux

L'apparition de mouvements anormaux sous amantadine seule a été observée par deux auteurs (Hunter, Gilligan) mais ceux-ci ne les ont pas détaillés.

Nous avons eu l'occasion d'observer des mouvements anormaux à deux reprises.

Un tremblement d'attitude et de repos a été rapporté plus haut-cas n° 23il s'agissait d'une démence artériopathique traitée depuis 8 jours par 300 mg d'amantadine.

Une dyskinésie bucco-faciale a été observée dans le service du Professeur Lhermitte après plusieurs mois de traitement dans l'observation ci-dessous.

- Apparition de dyspnée sine materia associée à une dyskinesie bucco-faciale après plusieurs mois de traitement par l'amantadine.

Cas n°38

Monsieur DER... Robert, droitier, à 63 ans lorsqu'il vient consulter àla clinique neuropsychologique pour un syndrome parkinsonien apparu à l'âge de 33 ans. Il a présenté une encéphalite léthargique à 17 ans. Il s'agit d'un syndrome parkinsonien d'évolution très lentement progressive essentiellement hypertonique prédominant à droite.

A l'examen on note de plus des festinations importantes.

Le traitement à la Dopa associé à des atropiniques ne peut dépasser 1,5 g par 24 heures en raison de l'apparition de machonnements et d'une dyspnée dont l'étude pneumologique a montré l'origine neurogène. Cependant une réduction importante de l'hypertonie et une amélioration des troubles de la marche avaient été notées.

Le traitement par la L Dopa est interrompue deus mois après en raison de l'aggravation de la dyspnée et des machonnements, et de l'apparition d'une écholalie manifeste.

Pendant 1 mois il est traité par l'amantadine, 300 mg par 24 heures associée aux atropiniques et s'en trouve très amélioré. On note la persistance d'une légère écholalie. Le passage à 400 mg/jour/1 mois entraîne l'apparition d'importantes dyskinésies bucco-faciales, l'écholalie persiste. Pendant les deux mois suivants, alors qu'il est traité par 300 mg/jour, réapparaît la dyspnée sine materia.

Un traitement par la L - Dopa + amantadine et L Dopa + inhibireur de la Dopa décarboxylase sont plus ou moins rapidement mal supportés et interrompus.

Un an après une reprise de l'amantadine, 150 mg par 24 heures associée aux atropiniques a entraîné au bout de 4 à 5 mois la réapparition de la dyspnée sine materia.

4 - Trouble cardio vasculaire :

Un cas d'hypotension orthostatique a été observé par Dallos, nous avons observé un cas d'hypotention orthostatique à pouls variable.

Cas n° 39

Monsieur FOU.... 52 ans, présente une maladie de Parkinson idiopathique débutante essentiellement akinétohypertonique, bilatérale avec un léger tremblement.

Six mois après un traitement par la L - Dopa il présente des mouvements anormaux de la bouche et une hypotension orthostatique avec accélération du pouls (14,6 - 10 couché, 10,5 è 9,5 debout).

Pendant 1 mois la L - Dopa est arrêtée. La symptomatologie parkinsonnienne est plus nette, la dyskinésie diminue d'intensité l'hypotension orthostatique disparaît (12 - 8 debout et couché).

La prise d'amantadine d'emblée à 300 mg par 24 heures en 3 prises, est interrompue le deuxième jour en raison de malaises survenant au lever.

Après un temps d'arrêt en augmentant la posologie d'amantadine de 50 mg par semaine, les malaises orthostatiques deviennent insupportables au dessus de 200 mg par 24 heures.

Il reste à cette dose et l'effet thérapeutique est jugée satisfaisante, la tension artérielle est de 14,5 - 9,5 couché avec un pouls de 104 et 10,5 - 9 debout avec un pouls à 132.

Chez ce malade le reste de l'examen neurologique était normal, un diabète avait été éliminé.

5 - Livedo et oedèmes

Un livedo reticularis semble, d'après certains travaux (Vollum, Stnealy) apparaître fréquemment après la thérapeutique prolongée par l'amantadine.

Pour Shealy il serait apparu uniquement chez 10 sur les 18 femmes traitées par l'amantadine. Un nombre égal d'hommes traités n'ont pas présenté ce trouble. Vollum faisant une étude sur 40 malades note 36 cas de livedo survenus chez les 21 femmes et chez 15 des 19 hommes traités.

Le livedo siège le plus souvent aux membres inférieurs, aux membres supérieurs et parfois au tronc et à la face.

Le livedo est rarement remarqué par les patients. Il s'agit de marbrures rouges-violacées qui disparaissent en décubitus dorsal

Rarement il peut avoir une étendue importante. Il diaparaît quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Dans quelques cas le livedo peut être accompagné d'oedèmes des chevilles dans la série de Vollum.

Ces oedèmes sont modérés et ne s'accompagnent ni d'insuffisance cardiaque, ni d'insuffisance rénale. Il n'y a pas de rétention anormale au sodium (Parkes). Il réagit bien à la restriction saline.

3 - Importance de la posologie dans la genèse des effets indésirables :

Une étude sur l'incidence des effets secondaires chez 43 malades traités pendant 15 jours à 100, 300 et 500 mg, de façon randomisée (Parkes, 1970) on peut tirer les conclusions suivantes :

Entre le traitement à la dose de 100 mg/24 heures et à la dose de 500 mg, le nombre de malades ne présentant pas d'effets secondaires est passé de 26 à 21.

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) n'ont pas varié avec les doses.

Les troubles neuropsychiques sont très sensibles à la posologie, le nombre d'états confusionnels était de 7 avec une dose de 100 mg, 5 avec une dose de 300 mg et 11 avec une dose de 500 mg (un cas a présenté un état

amnésique de 5 heures). Des hallucinations visuelles et auditives, absentes à la dose de 100 mg, sont observées 3 fois à la dose de 300 mg et 6 fois à la dose de 500 mg. L'auteur ne précise pas si dans ces cas, il y avait un traitement atropinique associé.

Les effets atropiniques ont varié avec les doses.

Les défauts des capacités de concentration sont passés de 0 à 7 avec l'augmentation de la posologie.

La sécheresse de la bouche est passé de 6 à 11 et les palpitations de 0 à 3.

L'auteur précise que la plupart de ces patients mais non la totalité prenaient des atropiniques.

4 - Evolution dans le temps

Au bout de 4 semaines, Dallos ne constate plus d'effets secondaires.

C - INTOXICATION AIGUE

Un cas d'intoxication aiguë par l'amantadine a été rapporté. (Fahn, 1971). Il s'agit d'un homme de 71 ans présentant une maladie de Parkinson post encéphalitique. Déjà traité par la Dopa il avait présenté des phénomènes délirants qui avaient rétrocédé avec la diminution de la posologie.

Il absorbe 2,8 g d'amantadine en prise orale. 5 heures après il est découvert agité, lançant les bras en tous sens et tenant des propos incompréhensibles.

Il est hospitalisé 20 heures après l'ingestion. Au début il demeure dans cet état confus et agité. Puis à 24 heures de la prise, parvient à parler avec une importante dysarthrie (qu'il présentait déjà avant).

Il est légèrement désorienté et ne se rappelle plus les évènements précédant son hospitalisation.

L'examen ne note qu'un signe de Babinski bilatéral, la TA varie entre 12 - 8 et 16 - 11 suivant l'état d'agitation.

En 3 jours environ cet état est revenu à la normale.

Une étude pharmacodynamique a été faite lors de cette intoxication, elle a été rapportée au chapitre I (métabolisme).

D - CONCLUSION

Ainsi l'amantadine n'entraîne que peu d'effets secondaires. Leur survenue est certainement fonction des doses, à partir d'une dose de 500 mg par 24 heures, ils deviennent d'une relative fréquence. Il semble que leur incidence diminue avec le temps.

Rarissimes sont les effets secondaires graves ; on citera le cas de convulsions qui a été rapporté par Schwab.

Certains effets peuvent être gênants, ce sont les états d'excitation et de confusion qui s'observent surtout aux fortes doses, de même que les hallucinations.

Il semble que ces manifestations ne nécessitent pas la prise simultanée d'atropiniques pour se produire. Si tel est le cas, la diminution des atropiniques peut faire régresser ces troubles.

Enfin, il semble que des oedèmes des chevilles et des livedos réticularis soient fréquents et peu contraignants.

CHAPITRE V

CONCLUSION

L'histoire de l'Amantadine est fertile en rebondissements. Initialement cette substance a été utilisée en raison de ses propriétés anti-virales. Le hasard a permis à Schwab de découvrir ses propriétés anti-parkinsonienne. Le hasard également, nous a fait remarquer son action psychostimulante. Notre travail consiste en une mise au point des connaissances déjà acquises de l'action de l'amantadine sur le système nerveux, et en l'apport de nouvelles observations pharmacologiques et cliniques sur son action anti-parkinsonienne et psychostimulante.

1 - Les premières études pharmacologiques ont montré que ce corps possédait une action anti-cataleptigène et laissaient penser à une action stimulante globale du système nerveux central. Des études pharmaco-biochimiques, ont montré que l'amantadine entraînait une libération des catécholamines à partir des terminaisons des neurones catécholaminergiques.

2 - L'étude de l'action anti-parkinsonienne de l'amantadine nous a conduit à analyser les essais cliniques faits avec l'amantadine dans le double but de fournir au lecteur une synthèse des protocoles d'études cliniques d'une drogue anti-parkinsonienne et de préciser les résultats obtenus avec l'amantadine.

Celle-ci agit sur chacun des signes de cette affection si bien que toutes les variétés cliniques de la maladie de Parkinson peuvent être améliorées. Cependant un tiers des malades traités ne réagissent pas à l'amantadine. L'amélioration obtenue est d'intensité variable. Parfois l'efficacité diminue après quelque temps de traitement. Comparée aux autres antiparkinsoniens, l'amantadine a une action supérieure aux atropiniques et inférieure à

la L - Dopa. L''association à la L - dopa de l'amantadine ne présente que peu d'intérêt si la L dopa est bien tolérée ne permettant qu'une réduction discrète des doses de L dopa.

Nous avons démontré dans un essai clinique en double aveugle croisé que l'amantadine avait un intérêt chez des malades parkinsoniens présentant une résistance partielle secondaire à la L dopa.

3 - Nous avons étudié l'effet psychostimulant de l'amantadine chez l'animal.

Nous avons démontré l'action éveillante de l'amantadine chez le rat à partir de 3mg/kg/intrapéritonéal et un antagonisme de l'effet des barbituriques à des doses de l'ordre de 30 mg/kg/IP. En montrant que le blocage de la synthèse des catécholamines ou la destruction méso-diencéphalique étendue chez le rat s'opposent à l'éveil amphétaminique, sans modifier l'éveil dû à l'amantadine, nous pensons avoir démontré que l'action éveillante de ces deux drogues ne procède pas d'un mécanisme d'action identique. L'action éveillante de l'amantadine passerait par l'intermédiaire d'un circuit diencéphalo-télencéphalique où aucune structure ne nous a semblé jouer un rôle exclusif. Cet effet psychostimulant ne nous semble ni catécholaminergique ni cholinergique bien qu'il soit antagonisé par l'atropine.

4 - Chez l'homme nous avons étudié l'utilité d'une telle propriété psychostimulante en pathologie neurologique. Employée à de fortes doses (1 g) chez deux malades présentant un coma barbiturique et chez quatre malades présentant une encéphalopathie hépatique, nous avons constaté une constante activation électro encéphalographique et une amélioration de la vigilance discrète dans le premier cas et nette sur les encéphalopathies hépatiques. Nous avons constaté une étonnante activation électro encéphalographique et clinique après un traitement par l'amantadine aux doses habituelles chez des malades présentant des troubles de la vigilance dus à un ramolissement du territoire des artères para médianes du mésencéphale. Utilisée dans un essai théra-

peutique ouvert chez dix malades présentant des démences de symptomatologie et d'origine variée, l'amantadine a eu un succès variable, tantôt spectaculaire, tantôt discret, parfois nul. L'analyse de ces observations nous incite à penser que l'amantadine agit surtout sur les troubles extra pyramidaux et les troubles de la vigilance éventuellement associés à la détérioration dans les tableaux de démence. Nous pensons qu'il y a là une application thérapeutique nouvelle de l'amantadine d'un certain intérêt.

5 - L'effet de l'amantadine ne se limite pas à ces propriétés anti-parkinsoniennes et psychostimulantes. A partir de résultats de la littérature et d'observations personnelles, nous avons essayé de déterminer ce que l'on pouvait attendre de l'amantadine sur d'autres affections du système extra-pyramidal, sur les affections neurologiques d'origine virale et en psychiatrie. Ce dernier point est le plus négligé jusqu'ici par les différents auteurs mais sort du cadre de notre étude.

6 - Nous avons enfin étudié les effets secondaires dus à l'amantadine à partir de données de la littérature et de quelques observations personnelles. Ceux ci sont peu fréquents et rarement gênants.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur CASTAIGNE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ABUZZAHAB F.S.

Effects of haloperidol and amantadine in rat brain catécholamines and behavoir
Fed. Proceeding 1971, 30,2, 381

- ALBE-FESSARD D., STUTINSKY F., LIBOUBAN S.

Atlas stereotoxique du diencéphale au rat blanc
Edition du CNRS 1966, Paris

- ANDEN N.E., DAHLSTROM A., FUXE K., LARSSON K.

Further evidence for the presence of nigrostriatal dopamine neurons
Amer. Jour. of Anatomy 1965, 116, 1, 329-333

- ANDEN N.E., JUKES M.G.M., LUNBERG A.

The effect of Dopa on spinal cord a pharmacolcgical analysis
Acta Phys. Scand. 1966, 67, 387

- APPLETON D.B.E/DIE M.J., SUTHERLAND J.M.

Amantadine hydrochloride in treatment of parkinsonism controlled trial.
Med. Jour. Austral. 1970, 2, 626/9

- BARBEAU A., MARS H., BOTEZ N.I., JOUBERT M.

Chlorhydrate d'amantadine (Symetrel) dans le parkinson
(essai croisé en double anonymat)
Canad. Med. Ass. J. 1971, 105, 42/46

- BIGWOOD G.F.

Treatment of spasmodie torticolis
New Engl. Jour. Med. 1972, 286-21, 1161/2

- BLEINDER W.E, HARMON J.B.,HEWESWE,LYNESTE,HERMAN E.C.

Absorption distribution and excretion of amantadine hypochloride
Jour. Pharmacolo. and exp. Ther. 1965, 150,3,484/490

- BOMAN K., PORRAS J.

Amantadine treatment of Parkinson''disease
Acta Neurol. Scandinavica 1969, 46, 225/6

BONVALLET M., DELL P., HIEBEL G.

Tonus sympathique et activité électrique corticale.
Electroencéphal. Clin. Neurophys. 1954, 6, 119-144

- CASTAIGNE P., ESCOUROLLES R.

Etude topographique des lésions anatomiques dans les hypersommics
Revue Neur. 1967, 116,6, 547/584

- CASTAIGNE P., LAPLANE D., DORDAIN G.

L'amantadine. Expérimentation clinique prolongée chez 50 parkinsonniens.
N. Press. Med. 1972, 1, 8, 533/536

- CHASE T.N., MORETTI L., PRENSKY A.L.

Clinical and electroencéphalographic manifestations of vascular lesions
Neurology 1968, 18, 4, 357/368

- COCHRAN K.W.

Failure of amantadine to alter serapie in mice
Fed. Proceed. 1971, 30,2,672

- CORDEAU J.P., GYBELS J., JASPER H.H., POIRIER J.L.

Microélectrods studies of units decharge in the senseri-motor cortex. Investigation in monkeys with experimental tremors
Neurology 1960, 10,6,591/600

- COTZIAS G.C., PAPAVISILIOU P.S., GELLENE R.

Modification of parkinsonnien chronic-treatment with L Dopa
New Engl. Jour. Med. 1969, 280, 337/345

- CRANE G.E.

Amantadine in dyskinesia tarda
New Engl. J. Med. 1971, 285,20,1150/1

- DALLOS V., HEATHFIELD K., STONE P., ALLEN F.A.D.

Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a doubleblind trial
Brit. Med. Jour. 1970, 4, 24/26

- DECKER B.L., DAVIS J.M., JANOWSKI D., ELYOUSSEF M., SEKERKE

Amantadine in treatment of dyskinesia tarda
New Engl. J. Med. 1971, 285, 15, 860

- DALSTROM A., FUXE K.

Exidence for the existence of monoamine neurones in the central nervous system.
Acta Med. Scand. 1964, 62, sup.232.

- DOMINIC J.A., MOORE K.E.

Acute effects of alpha-méthyltyrosine on brain catecholamines levels and on spontaneous andamphetamine stimulated motor activity in mice.
Arch. Int. Pharm. and Therap. 1969, 178, 1, 166 176

- DUSAN-PEYRETHON D., PEYRETHON J., JOUVET M.

Suppression élective au sommeil paradoxal chez le chat par l'alpha-méthyl-dopa
C.R. Soc. Biol (Paris), 1968, 162, 1,116-118

- EADIE M.J.

In Parkinson disease: a new approach to treatment
Ed. Birdwood F.G.B. Academie Press (London and New York)
1971, p.17/19

- EHRINGER H., HORNYKIEWICZ O.

Verterlung von Noradrenalin und Dopamin im gehirn des mersctren und ihr verhalten bei ErkranKurgen des extrapyramidalm systems
Klin. Worchenschr. 1960, 38,24,1236/39

- ESCOUROLE R.DE RECONDO J., GRAY F.

Etude anatomopathologique des syndromes parkinsoniens
Symposium au Bel Air IV, Genève, Septembre 1971, ed. Masson et Cie Paris p.173/229

- ETEVENON P., GUILLON G. et PIARROUX M.C., BOISSIER J.R.

Cycle veille sommeil de rats mis encatalepsie permanente par lésions bilatérales du tegmentum ventral mésencéphalique.
J. Pharmacol. 1972, 3,4,499/512

- FAHN S., CRADDOK G., KUMIN G.

Acute toxic psychosis in a surdosage by amantadine
Arch. Neurol. 1971, 25, 45/8

- FARNEBO L., FUXE K., GOLDSTEIN M., HAMBERGER B., UNGERSTED U

Dopamine and Noradrenaline, releasing action of amantadine in central and peripheral nervous system : a possible mode of action in Parkinson disease.
Eur. Jour Pharmacol. 1971, 16, 27-38

- FIESCHI C., NARDINI M., CASACCHIA M., TEDONE E., ROBOTTI E.

Amantadine for Parkinson's disease
Lancet (1970), 1,945/6

- FISHER E., BALDESSARINI J.

False neuro-transmitters and hepatic failure
Lancet 1971, II, 75/79

- FLETCHER E.A., REDFERN P.H.

The Effect of amantadine on the uptake of Dopamine and Noradrenaline by rat brain homogenates
J. Pharmac. 1970, 22, 957/8

- FLORIO V., LONGO V.G.

Effects of amantadine and of some synthetic antiparkinsonien behavior response to L Dopa in mice
Physiol. Behav. 1971, 6, 465/6

- FORSMANN B., KIHLSTRAND S., LARSON L.E.

Amantadine in Parkinson disease
Acta Neurol. Scand. 1972, 48,1/18

- FRENCH D.J., AMERONGEN F.K., MAGOUN H.W.

An activating system in brain sten of monkey
Arch. Neurol. Psychi (chi) 1952, 68, 577/590

- FUNFGELD E.W.

L'action de l'amantadine dans le Parkinsonism
Dtsh. Med. Wschz 1970, 95, 1834/36

- FUXE K.

Evidence for the existence of monoamines nerves terminals in the central nervous system. Distribution of monoamine neurons in the central nervous system.
Acta Physiol. Scand. 1965, 64 suppl. 247, 39-85

- GALBRAITH A.W., OXFORD J.S., SCHILD G.C., POTTER C.N., WATSON G.I.

Effet thérapeutique au chlorhydrate d'amantadine dans l'infection par le virus A2 Hong-Kong de la grippe survenant spontanément
Lancet 1971, 2, 7716-113/115

- GALBRAITH A.W., OXFORD J.S., SCHILD G.C., WATSON G.I.

Profective effect of 1-adamantanamine hypochloride on influenza A2 infection in the family environment.
Lancet 1969, 2, 1026/28

- GERSTENBRAND F.

Parkinson's disease. A new approach to treatment
ed. Birdwood GFB. Academic Press (London and New York) 1971, p.23

- GERSTENBRAND F., GRUNEBERGER J., OBERHUMMER I.

Résultats du traitement du syndrome de Parkinson par le chlorhydrate d'amantadine avec utilisation de tests psychologiques
Wien Med. Wschr. 1971, 121, 19, 390/7

- GETZ R.

Symmetrel in Parkinson's disease
South Africa Med. Jour. 1970, 955/6

- GILLAND O.

Parkinson's disease. A new approach to treatment
Ed. Birdwood GFB. Academic Press (London and New York) 1971, p. 12/14

- GILLIGAN B.S., VEALE J., WODAK J.

Le chlorhydrate d'amantadine dans le traitement du Parkinson
Med. J. Australia 1970, 57, 14, 634/7

- GODWIN-AUSTEN R.B., FREARS C.G., BERGSMANN S., PARKES J.P. KNILL-JONES R.P.

Combined treatment of Parkinsonism with L Dopa and Amantadine
Lancet 1970, 2, 383/5

- GOEDEMANS W.T.

Amantadine, multiple mode of action ?
Zbl. Bakt I, Abt, orig. 1970, 214, 281/91

- GOEDEMANS W.T., PETERS A.

On the mode of action of two antiviral adamantanamines in cells cultures
Proc. of the fift international Congress on Chemotherapy, Vienna, Austria
June-July 1967, vol. 2,1,1/5

- GORDON J.C.

spasmodic torticolis treated effectively by medical means,
New Eng. Jour. Med. 1971, 284,896/898

- GRELAK R.P., CLARK R., STUMP J.M., VERNIER V.G.

Interaction between amantadine and Dopamine : a possible mode
of action in Parkinsonism
Science 1970, 169, 203/4

- HOFFMANN C.E., NEUMAYER E.M., HAFF E.F., GOLSBY R.A.

Mode of action of antiviral activity of amantadine in tissue culture
J. Bact. 1965, 90, 623/8

- KELLY S.T., ABUZZAHAB F.S.

The antiparkinson properties of amantadine, in drug induced Parkinsonism
J. Clin. Pharm. and New Drugs 1970,11,3, 211/14

- HASLAM R.H.A., Mc QUILLEM M.P., CLARK D.B.

Amantadine therapy in subacyte sclerosing panencephalitis
Neurology 1969; 19, 1080/86

- HASSLER R.

Thalamic regulation of muscle tone and the speed of mouvements
in the thalamus
Ed : Purpura and Yarh, New York Colombia, University Press 1966
418/438

- HIEBEL G., BONVALLET M., HUVE P., DELL P.

Analyse neurophysiologique de l'action centrale de la d-amphétamine
Sem. Hop. 1954, 30, 1/8

- HOLZER J., BECK H.

Etude à long terme du traitement des syndromes parkinsoniens par la L Dopa
Vie Médicale 1972, 2e colloque
20 mai 1972, 19/31

- HORNYKIEWICZ O.

Die topische lokalisation und das verhalten von Noradrenaline und Dopamin in der substantia nigra des normalen und Parkinson-Kranten Menschen
Wien. Klin. Wschr. 1963, 75, 309/312

- HUNTER K.R.

Combined treatment of Parkinsonism with L Dopa and amantadine.
Lancet 1970, 2, 566

- HUNTER K.R., STERN G.M., LAURENCE D.R., ARMITAGE P.

Amantadine in Parkinsonism
Lancet 1970, 1,1127/29

- JONES B., BOBILLIER P., JOUVET M.

Effet de la destruction des neurones contenant des catécholamines du mésencéphale sur le cycle veille-sommeil du chat
Comptes rendus de la Soc. Biol. Paris 1969, 163, 176/180

- JORGENSEN P.B. et coll.

Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease
Proc. Univ. Otago Med. School 1970, 48, 3,66

- JOUVET M.

Le discours biologique
Revue de Médecine 1972, 16, 1003/1063

- KAMATSURI H.

New Eng. Jour. Med. 1971, 284, 24, 1382

- KLANANS H.L.

A pharmacological analysis of huntington's chorrea
Eur. Neurol. 1970, 4, 148/163

- KONIG J.F.R., KLIPPEL R.A.

The rat brain : a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem.
Williams and Wolkins Co Baltimore 1963

- LABAUGE R., PEGURET C.C., BLOTMAN F., TEMPLE D., ATTIA J.D.

Traitement de la maladie de Parkinson par l'amantadine.
J. Med. Montpellier, 1971, 6,9,82

- LAPLANE D., DORDAIN G.

Traitement médical de la maladie de Parkinson
Rev. Prat. (Paris) 1970, 20,5233/5245

- LIEW MIN-CHU, LAVERTY R.

Effect of amantadine behaviour in mice and on noradrenaline turn over in rat cerebral cortex.
Proc. Univ. Otago School Med. 1971, 1, 49, 14/6

- MAEDA T., SHIMIZU N.

Projections ascendantes du locus coerulens et d'autres neurones aminergiques portiques au niveau du mésencéphale du rat.
Brain Research 1972, 36, 19/35

- MAMO H.

Physiopathologie de la maladie de Parkinson
Rev. Praticien 1970, 20, 32, 5143/5169

- MANN D.C., PEARCE L.A., WATERBURY L.D.

Neurology 1971, 21, 9, 958/62

- MANTEGAZZINI P., GLASSER A.

Action de la DL 34, dixoyphényl alamine et de la dopamine, sur l'activité électrique du chat "cerveau isolé".
Arch. Ital. Biol. 1960, 98, 3, 367/374

- MERREN M.D.

Amantadine in Dyskinesia tarda.
New Eng. J. Med. 1972, 286,5 268

- MILLAC P., HASAN I., ESPIR M., SLYFIELD D.

Amantadine in Parkinson disease
Lancet 1970, 1, 464

- MORTILLARO Von M., FUNFGELD E.W.

Der Einflub von amantadinsalzen auf die bioelektrische activitat des Rattengehirns
Arzmeimittel-Forsch. Dtsch. 1971, 21,4, 479/502

- MORUZZI G., MAGOUN H.W.

Brain stain reticular formation and activation of the EEG
Electroenceph. Clin. Neusphysiol. 1949, 1,5, 455-473

- NORRIS F.H.

Amantadine in Jakob-creutzfeld disease
Brit. Med. Jour. 1972, 2, 349

- O'MALLEY K., STENSON I.H., TURBULL M.J.

Amantadine acid drug metabolism
Lancet 1972, 1,685

- PARKES J.D., ZILKH A.K.J., CALVER D.M., KNILL-JONES R.P.

Controlled trial of amantadine hypochloride in Parkinson's desease
The Lancet 1970, 1,7641,259/62

- PARKES J.D., ZILKHA K.J., MAROSEN P., BAXTER R.C.H.

Amantadine dosage in treatment of Parkinson's disease
Lancet 1970, 1133/1136

- PARKES J.D., SHARPSTONE P., WILLIAMS R.

Levo Dopa in hepatic coma
Lancet 1970, 11, 1341/3

- PARKES J.D., CURZON G., KNOTT J.P., TATTERSALL R., BAXTER R.C.H., KNILL-JONES R.P., MARSDEN C.D., VOLLUM D.

Traitement de la maladie de Parkinson par l'amantadine et la L Dopa étude sur une année
Lancet 1971, 1,7709/87

- PETITJEAN F., JOUVET M.

Hypersomnic et augmentation de l'acide 5 hydroxy indol acetique cérébral par lésion isthmique chez le chat.
C.R. Soc. Biol. Paris 1970, 164, 11, 2288/2293

- PLUM F., POSNER B.

Diagnosis of stuper and coma
Ed. F.A. Davis Co (Philadelphia) 2e edition 1972

- POIRIER L.J., SOURKES T.L.

Influence of the substentia nigra on the catecholamine content of the striatum
Brain 1965, 88, 191/192

- POIRIER L.J., BEDARD P., LANGELIER P., LAROCHELLE L., PARENT A., ROBERGE A.

Les circuits neuronaux impliqués dans la physiologie des syndromes parkinsoniens
Les médiateurs chimiques, 39e réunion neurologique internationale 30 mai - 3 juin 1972, ed. Masson et cie, Paris p.37/50

- RAO N.S., PEARCE J.

Amantadine in Parkinsonism an extended prospective trial
Pralictionner 1971, 206, 241/6

- REVENO W.S., BAUER R.B., ROSENBAUM H.

Observations cliniques sur l'emploi du chlorhydrate d'amantadine
Geriatrics 1971, 26,8,61/70

- RINGEL S.P., KLAWANS H.L.

Differenciation of tardive dyskinesias and drug induced parkinsonism
New Engl. Jour. Med. 1971, 284, 1382/1383

- RONDOT P.

Echec primaire et secondaire au traitement par la L Dopa
Vie Médicale 1972, 2e colloque Laro Dopa20 mai 72, p.75/78

- SARRAZIN A., EMERIT J., OLIVIER L;, REBELO R., BOUSQUET O.

Coma hépatique et L Dopa
Press. Med. 1971, 79, 49, 2226/2227

- SCATTON B., CHERAMY A., BESSON M.J., GLOWINSKI J.

Increased synthesinand release of Dopamine in the striatum of rat after amantadine treatment
Eur. Jour. Pharm. 1970, 13,1,131/133

- SCHOTT B., MICHEL D., MOURET J., RENAUD B., QUENIN P., TOMMASI M.

Monoamines et régulation de la vigilance. II syndromes lésionnels au système nerveux central.
In Les médiateurs chimiques, XXIXe réunion neurologique internationale
Ed; Masson et Cie, Paris 1972, p. 157-171

- SCHWAB R.S., ENGLAND A.C., POSKANZER D.C., YOUNG R.R.

Amantadine in the treatment of Parkinson's disease
J.Am. Med. Aus. 1969, 208,7,1168/1170

- SCOTTI G.

Combined treatment of Parkinson-s disease with amantadine and L Dopa
Lancet (1970) 1, 1394/5

- SCOTTI G., SPINNLER H.

Amantadine in hunlington's chorrea
New Engl. Jour. Med. 1971, 285, 23, 1325/6

- SERRATRICE G.

Note sur le traitement de la maladie de Parkinson par l'amantadine
Marseille Med. 1971, 108 (3) 241/2

- SETTER H., MAYER J., SCHWARZ M., WULFF C.

Chem. Ber. 1960, 93, 226

- SEUS H., SEUR R.

Chlorhydrate d'amantadine et son action sur l'aptitude à conduire
Arzneim Forsch 1970, 20.2 274/77

- SIGWALD J., RAYMONDEAUD C.C., PIOT C.C.

Résultats de deux nouvelles thérapeutiques de la maladie de Parkinson
La L Dopa et l'amantadine
Rev. Neur. (1970), 122,145/8

- SHEALY C.M., WEETH J.J., MERCIER D.

Livedoreticularis in patients with parkinson disease
JAMA 1970, 212, 9, 1522/3

- SIMON P., LANGWINSKI R., BOISSIER J.R.

Comparaison de différents tests d'évaluation de la catalepsie du rat
Thérapie 1969, 24, 985/95

- SIMON P., MALATRAY J., BOISSIER J.R.

Action de l'amantadine sur la catalepsie provoquée par la prochlorpromazine.
J. Pharm. Pharmacol. 1970., 22, 546/7

- SPECTOR S., SJOERDSMA A., UDENFRIEND S.

Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by a methyl tyroxine an inhibitor of tyrosine hydroxylase
JPET 1965 147, 1, 86/95

- SOUPART P., RINALDI R.A., PICKEL V.M.

Amantadine hypochloride. Inhibitor of cleavage and DNA synthesis in sea urchin ova.
J. Reprod. Fert. 1969, 20, 349,351

- STROMBERG U., SVENSSON T.H., WALDECK B.

About the mode of action of amantadine
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 959/961

- SVENSSON T.H., STOMBERG U.

Potentiation by amantadine hypochloride of L Dopa induced effect in mice.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 639/640

- TOGO V., HORNICK R.B., DAWKINS A.T.

Studies on induced influenza in man. Double blind studies to asses prophylactif efficacity of amantadine hypochloride
JAMA 1968, 203 (13) 1089/94

- TRITIAKOFF K

Contribution à l'étude du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson.
Thèse Paris 1919

- UNGERSTEDT U.

Stereotaxie mapping of the monoamines pathway in the rat brain
Acta Physiol. Scand. 1971, suppl. 367, 69/93

- VALE S., ESPEJEL M.A.

Amantadine for dyskinesia tarda
New Engl. J. Med. 1971, 284, 12,673

- VALE S., ESPEJEL M.A., DOMINGUEZ J.C.

Amantadine in depression
Lancet 1971, 2, 7721-437

- VAN MANNEN I.

Parkinson's disease. A new approach to treatment
Ed. Birdwood GFB. Academic Press (London and New York) 1971,
p.32/35

- VERNIER V.G., HARMON J.B., STUMP J.M., LYNES T.E., MARVEL J.F. SMITH D.H.

The toxicologie and pharmacologie properties of amantadine hypochloride
Toxicol and app. Pharmacol. 1969, 15, 642.665

- VOLLER G.W.

Traitement de la maladie de Parkinson par l'amantadine
Dst.Med. Wschr. 1970, 95, 17, 934/7

- VOIGTLANDER P.F., MOORE K.E.

Dopamine release from brain in vivo by amantadine
Science 1971, 174, 4007,408/9

- VOLLUM D., PARKES J.O., DOYLE D.

Livedo reticularis during amantadine treatment
British Med. Jour. 1971, 2, 627/8

- WALKER J.E., POTVIN A., TOURTELOTTE W., ALBERS J., REPA B. HENDERSON W., SNYDER D.

Amantadine and levo dopa in the treatment of Parkinson's disease
Clin. Pharmacolo and ther. (1971), 13,1 (28/36)

- WEBER G.

In : Parkinson disease; a new approach to treatment
ed. Birdwood GFB Academic Press (London and New York) 1971,p.24

- WEISSMAN A., KOE B.K., TENEN S.S.

Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase
Jour Phar Exp Ther 1965, 151, 3,339. 52.

- WEBSTER D.D.

Quantitative measurements of L Dopa therapy in Parkinson's disease
Neurol. 1970, 20,4, 376

- WELTEN J.B.V.

Amantadine and avanced Parkinsonism
Ned. T. Geront. 1970, 1,23

- WENDEL H.A., SNYDER M.T., PELL S.

Trial of amantadine in epidemic influenza
Clin. Pharm. Ther. 1966, 7, 38/43

- WESEMAN W., ZILLIKEN F.

Adamantanamines and their derivatives as sensilizing agent for 5 hydroxytryptamine induced contraction of smooth muscle
J. Pharm. Pharmacol. 1967, 19, 203/207

- WESEMAN W., ZILLIKEN F.

Comparison of the 5 hydroxytryptamine receptor of the liver fluke, fasciola hepatica, and the rat stomach fundus.
Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 471/474

- WHITE R.P., DAIGNEAULT E.A.

The antagonison of atropin to the EEG effects of adrenergic drugs
Jour. Pharm. Expther. 1959, 125, 339/346

- WIENER, KLAWANS

Amantadine in Huntington's chorrea
New Eng. Jour. Med. 1972, 286, 2,106

- ZELTER G.

Anticatalytic actions of amantadine hypochloride
Arch. Pharmak. 1970, 266, 276/8

oOo